

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1908-1909. — N° 77

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE

TABAGISME
ET
DÉNICOTINISATION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 8 janvier 1909

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GONTRAN DE LABONNEFON

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

né à Grignols (Gironde), le 6 janvier 1887



VALENCE

IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

41, Rue du Tunnel, 41

—
1909

TABAGISME
ET
DÉNICOTINISATION

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1908-1909. — N° 77

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE

TABAGISME ET DÉNICOTINISATION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 8 janvier 1909

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GONTRAN DE LABONNEFON

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

né à Grignols (Gironde), le 6 janvier 1887



VALENCE
IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD

41, Rue du Tunnel, 41

1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ.	DOYEN
J. COURMONT	ASSESEUR.
LORTET.	DOYEN HONORAIRE :

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER, TRIPIER

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales		TEISSIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants.		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et toxicologie		POLLOSSON (A).
Matière médicale et Botanique.		X.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie		CAZENEUVE.
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne		TESTUT.
Pathologique et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire		ROQUE.
Médecine expérimentale et comparée		COLLET.
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène.		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	DOYON.
Maladie des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe.	VALLAS.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Maladies des voies urinaires	ROCHET,	agrégés
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie.	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVÉ-JOSSERAND	—
Hygiène administrative	LESIEUR,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	REGAUD	LEPINE Ch. J.	VORON
SAMBUC	COMMANDEUR	LESIEUR	NOGIER
COURMONT (P.)	GAYET	MARTIN Etienne	MOUNEYRAT
CHATIN	MOREL	CAVAILLON	LATARJET Ch.
VILLARD	NEVEU-LEMAIRE	LAROYENNE	BERIEL Ch.
TIXIER	PATEL		

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. TEISSIER, Président; ROQUES, Assesseur; SAMBUC et ET. MARTIN, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
CORRESPONDANT NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COURMONT

PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
MÉDECIN DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Il nous a fait connaître et aimer
l'Hygiène et nous a reçu avec bienveil-
lance dans son Laboratoire ; qu'il
veuille bien croire à notre très vive
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LESIEUR

MÉDECIN DES HÔPITAUX

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

DE BORDEAUX ET DE LYON

AVANT-PROPOS

La question du tabagisme avait, depuis longtemps déjà, attiré notre attention ; nous connaissions, pour les avoir vus éclater tout près de nous, quelques-uns des accidents consécutifs à l'usage prolongé du tabac à fumer, et notamment les crises d'angine de poitrine.

Aussi avons-nous accepté avec plaisir la proposition qui nous fut faite, en mars 1908, par M. le professeur agrégé Lesieur, d'un travail sur le tabagisme.

Ce sujet était infiniment plus vaste qu'ils ne nous a paru tout d'abord, et nous avons dû laisser de côté ou n'effleurer qu'à peine bon nombre de points ; nous nous sommes efforcés cependant de résumer l'état actuel de la question, en nous inspirant des nombreux travaux parus jusqu'à ce jour.

Constamment, M. Lesieur nous a aidé de ses conseils, nous a consacré ses moments de liberté ; nous tenons à lui témoigner ici notre vive gratitude pour la bonté inlassable dont il a toujours fait preuve à notre égard.

Nous remercions également de son amabilité M. le Docteur Fallot, médecin de la Manufacture de Tabacs

de Lyon, qui nous a donné, au cours de quelques entretiens, hélas trop tardifs, son avis éclairé sur divers points et des documents précieux pour notre travail.

Avant de quitter Lyon, nous adressons un adieu ému à tous ceux qui ont contribué à nous faire paraître courtes les trois années d'Ecole passées dans la grande ville brumeuse.

Nous avons toujours trouvé, chez M. et M^{me} Augé, en leur délicieuse villa de Vassieux, un accueil charmant et des distractions variées ; qu'ils veuillent bien croire à notre respectueux attachement et à notre profonde reconnaissance.

Nous ne quitterons pas sans une bien grande tristesse M. et M^{me} Martinaud, qui nous ont fait oublier l'éloignement de notre famille. Nous avons passé, dans leur douce intimité, de bien bonnes soirées, trouvant un plaisir toujours nouveau à nous sentir, au milieu d'eux, vivre de la vie tranquille.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Première phase. — *Le tabac dans les mœurs.* — Christophe Colomb et ses compagnons, arrivant en 1492 dans l'île de Guanahani (actuellement San-Salvador), remarquèrent « quelques *Indiens* qui tenaient « à la bouche un rouleau d'herbes sèches en ignition « dont ils aspiraient la fumée. » (W. Irwing).

Un rouleau de ce genre était appelé « *tabaco* » et l'herbe employée se nommait « *cohiba* ».

Lorsqu'il revint, en 1493, puis en 1498, sur ce qu'il croyait être la côte occidentale de l'Inde, Colomb retrouva le « *cohiba* ». L'île de Tabago doit son nom, paraît-il, à celui des longues pipes à foyer d'argile et à tuyau de bois peint dans lesquelles les naturels fumaient « l'herbe sacrée ».

Améric Vespuce au Brésil (1501) puis Fernand Cortez au Mexique (1518) reconnurent la même plante, désignée sous le nom de « *pétun* ». Elle était tenue en grande vénération par les Indiens de toutes ces contrées,

qui la considéraient comme une panacée universelle ; ils faisaient participer le calumet, conseiller surnaturel, à toutes leurs cérémonies religieuses et à leurs concilia-bules secrets.

Naturellement, les matelots espagnols s'empressèrent d'essayer sur eux-mêmes les effets de la plante merveilleuse ; charmés par la douce ivresse qu'elle procure, ils en rapportèrent des graines en Europe.

On dit même qu'un missionnaire, Fra Romano Pane, pria F. Cortez d'apporter des échantillons de pétun à Charles-Quint.

De son côté, le moine cordelier André Thivet, revenant du Brésil en 1556, tenta de faire connaître « *l'herbe sainte* » au roi François II.

Dans son ouvrage « La France antarctique » il fait l'éloge de sa protégée « fort salubre, dit-il, pour faire « distiller et consumer les humeurs du cerveau en fumée, par le nez et par la bouche » ; il l'appela plus tard « *herbe angoulmoisine* » en souvenir de sa ville natale.

Cette tentative n'eut pas de succès.

Jean Nicot, ambassadeur de France à la cour de Sébastien, roi de Portugal, fut plus heureux et probablement aussi plus adroit.

Ayant reçu comme présent, de la part de Damian de Goës, des plants de tabac, il les cultiva, puis employa les feuilles contre diverses maladies et sous diverses formes.

Or Catherine de Médicis souffrait à ce moment-là de migraines opiniâtres ; Nicot eut l'idée de lui envoyer de la poudre à priser (1560). Et c'est ainsi que « le tabac fit son entrée en France par la voie des narines. »

On ignore si la reine fut soulagée par le précieux remède, mais ce qu'il y a de certain, c'est que la mode s'en empara aussitôt et l'usage du tabac a priser se répandit en fort peu de temps à la cour et dans tout le pays.

Aux différents noms donnés à la plante (*herbe à l'ambassadeur*, *herbe à la reine*, *Catherinaire*, *Médicée*) le duc de Guise proposa de substituer celui de « *Nicotiane* », en souvenir de Jean Nicot.

Tournefort adopta cette appellation scientifique (1690), mais le vulgaire a conservé le nom de Tabac, qui dérive probablement du *tabaco* primitif.

L'amiral sir Francis Drake, revenant de Virginie vers 1560, avait, de son côté, introduit le pétun en Angleterre, et sir Walter Raleigh avait mis la pipe à la mode.

De France et d'Angleterre, le « nouveau démon » (Michelet) passa rapidement dans toute l'Europe, aux Indes et en Orient.

Le tabac eut pourtant, dès le début, d'ardents détracteurs : Jacques I^{er} fit paraître, en 1619, un pamphlet resté célèbre, le *Misocapnos* (haine à la fumée), et déclara à l'Angleterre que le tabac devait être extirpé comme une herbe suspecte. Pour mieux appuyer son dire, il fit pendre Raleigh.

Urbain VIII (1624) et Clément IX (1628), menacèrent de l'excommunication tous ceux qui prendraient du tabac dans les églises ; en outre ils autorisèrent les bedeaux à confisquer à leur profit les tabatières (presque toutes d'or et d'argent) que les fidèles feraient circuler.

Le sultan de Turquie, Amurat IV, voulait, en 1638, brûler les fumeurs sur un bûcher de feuilles de tabac.

Abbas I^{er}, septième schah de Perse, faisait couper le nez aux priseurs et les lèvres aux fumeurs pris sur le fait.

Le grand-duc de Moscovie, Michel Fédérowitch, menaçait ses sujets de la bastonnade, et de la peine capitale en cas de récidive.

Ces violences n'eurent qu'un résultat, c'est de faire désirer davantage « un plaisir pour lequel on était capable de braver la mort. »

Le cardinal de Richelieu fut plus pratique, il imposa le tabac et « en réserva le débit aux apothicaires sous peine du fouet pour tous les autres marchands qui en tiendraient commerce. » (H. Jaucent).

Dès lors, la consommation du tabac s'accroît régulièrement ; les râpes et les tabatières règnent sous Louis XIII, « sous Louis XIV les dames de la Cour fument la pipe à l'imitation de Jean Bart. » (Jaucent).

Colbert fit encore mieux que Richelieu ; en 1674 il réserva à l'Etat la fabrication et la vente du tabac.

Ce monopole, supprimé en 1791 par l'Assemblée Nationale, fut rétabli définitivement par les décrets impériaux du 29 novembre 1810 et du 12 janvier 1811 (il assure actuellement au Trésor plus de 300 millions de francs chaque année).

Deuxième phase. — *Le tabac en thérapeutique.* — Cependant les médecins commençaient à discuter la question du tabac ; à côté de ses inconvénients, formulés du reste de façon bien imprécise, ils lui reconnaissaient des qualités précieuses.

En effet son emploi en thérapeutique, d'abord timide, était bientôt devenu général, et on l'utilisait, à l'instar

des « Indiens » contre toutes les maladies et sous toutes les formes.

La poudre à priser était reconnue excellente contre le coryza, les épistaxis, les polypes (Sully de Bart, Corrèze) ; étendue sur les plaies, elle était capable de cicatriser les ulcères et les cancers.

Les pilules de tabac étaient, d'après Magnésius, le meilleur des diurétiques ; Fowler les préconisait contre l'ascite et contre la constipation par atonie de l'intestin.

En sirops le tabac guérissait l'asthme, la coqueluche (Mellin), la pneumonie (Szerlecki), en lavements, il avait raison des hernies étranglées (Pécholier), améliorait la dysenterie, la léthargie et les paralysies de toutes sortes (Fischer).

Boërhaave a beaucoup vanté l'action analgésiante des décoctions de feuilles, et des cataplasmes, qu'on employait avec un égal succès dans les cas de gale, teigne, coliques de plomb, vers intestinaux et tétanos.

La goutte et le rhumatisme articulaire aigu disparaissaient par les fumigations, et les onguents étaient conseillés pour le traitement des cors, des taches de rousseur (Everarth) et de la surdité (Néander).

Ceux qui mâchaient le tabac étaient préservés de la carie dentaire (Miller) et du scorbut, et l'insufflation de fumée dans le rectum des noyés avait pu paraître à certains le meilleur moyen de les rappeler à la vie !

Plus sérieuse était l'opinion du professeur Pécholier, lorsqu'il affirma, en 1883, dans sa note « Action antizimazique du tabac », l'action prophylactique du tabac contre les maladies infectieuses, et en particulier la phtisie pulmonaire.

Nous reviendrons plus loin sur cette question, soulevée déjà en 1842 par le vicomte Siméon, directeur général des tabacs, et reprise en 1895 par M. Jankau.

Troisième phase. — *Le tabagisme.* — On avait été trop loin dans la voie thérapeutique ; il fallut bientôt s'apercevoir que les guérisons attribuables au tabac étaient rares, et surtout que l'emploi du nouveau remède n'était pas sans danger.

De nombreux cas d'empoisonnement furent cités à la suite de l'emploi des décoctions de tabac en lavements :

Bouchardat rapporte une observation de mort survenue avec une effrayante rapidité ; Rabuteau, Tardieu, Orfila font connaître plusieurs accidents semblables observés après des doses variant de 14 à 60 grammes. On a vu de même des phénomènes d'intoxication grave à la suite d'applications externes de feuilles de tabac (Gallavardin).

La découverte de la nicotine par Vauquelin en 1809, puis la retentissante affaire de Bocarmé en 1850 achevèrent de modifier la tendance des esprits : Dworzak et Heinrich eurent le courage d'expérimenter sur eux-mêmes l'alcaloïde dont le comte de Bocarmé s'était servi pour empoisonner son beau-frère, puis Cl. Bernard fit, en 1856, d'importantes recherches expérimentales sur l'action physiologique de la nicotine, bientôt suivie par G. Sée (1869), Blatin (1870), Traube (1871), Lebon (1872), Vulpian (1875) et beaucoup d'autres chercheurs.

Les études cliniques suivirent de près les constatations faites chez l'animal : dès 1862, Beau étudie l'influence du tabac sur le cœur et en particulier sur l'angine de

poitrine ; la même année, Gelineau fait paraître un travail sur une épidémie d'angine de poitrine tabagique observée à bord d'un navire.

Decaisne fait, en 1864, à l'Académie de Médecine, une communication sur « les effets du tabac à fumer chez les enfants », puis en 1865 présente à l'Académie des Sciences une note intitulée « Nicotisme du cœur. »

Dès lors tous les auteurs s'occupent du tabagisme ; on accuse de tous les maux la plante qui jadis en était le remède. Après Fageret, Druen, Vulpian, Thelmier, Thorens, Longuet, Huchard lui consacre une longue étude (1889) et s'appuie sur l'expérimentation pour expliquer les symptômes cliniques.

Mais, tandis que cet auteur admet l'influence du tabac dans l'étiologie de l'aortite chronique athéromateuse, le professeur Péter (1883) et Potain (1894), mettent en doute son action directe. La discussion n'amène pas la solution du problème et le monde médical s'en désintéresse un peu malgré les travaux de G. Petit (1900) et de Merklen.

C'est alors que Josué (1903) mit à l'ordre du jour l'athérome aortique expérimental et compara l'action du tabac à celle de l'adrénaline ; une foule d'auteurs ont suivi cette voie et cherché à vérifier une à une les données de la clinique en isolant les divers symptômes mis sur le compte du tabagisme.

Nous essaierons de résumer, en deux chapitres parallèles, le tabagisme clinique et le tabagisme expérimental ; mais auparavant, et pour éviter des redites, nous voulons donner quelques renseignements généraux sur le tabac.

CHAPITRE II

Renseignements généraux sur le tabac

Le tabac appartient à la famille des solanées. Tournefort reconnaît plus de cinquante variétés de nicotianes, que nous réduirons avec Jussieu à trois espèces :

Nicotiana Macrophylla, dont le type est le tabac de Maryland fleurs roses, feuilles larges implantées à angle droit sur la tige.

Nicotiana Tabacum (tabac mâle), le plus connu de tous, cultivé en France dans beaucoup de régions ; le type est le tabac de Virginie ; grandes fleurs roses, feuilles allongées formant avec la tige un angle aigu.

Nicotiana Rustica (tabac femelle), dont le meilleur exemple est fourni par les tabacs de l'Ukraine. C'est le plus robuste de tous, mais les produits qu'il fournit sont de qualité inférieure ; il est cultivé dans le midi de la France et sa fumée « répand une odeur de violette assez agréable, mais qui porte à la tête ». (H. Jaucent).

Les fleurs sont jaunes ou vert jaune, les feuilles ovales et à parenchyme épais.

La composition chimique générale du tabac est encore assez mal connue ; elle résulte des recherches de Vauquelin, de Schlœsing et de Bouant, que nous avons trouvées fort bien résumées dans la thèse d'Amouroux (1906) :

1° Un alcaloïde volatil, la nicotine, retenue sous forme de malate et de citrate.

2° Des huiles essentielles : nicotianine, qu'on trouve dans la plupart des espèces, collidine et hydrocollidine, dont la présence a été signalée dans le tabac du Levant par Lebon et Huchard, et dans le tabac de la Havane par M. Hugounencq.

3° Des acides organiques : (malique, citrique, acétique, oxalique, pectique).

4° Des corps neutres organiques : (résines, cire, graisses, cellulose...).

5° Des acides minéraux : (chlorhydrique, sulfurique, azotique, phosphorique).

6° Des bases minérales : (potasse, chaux, magnésie, oxyde de fer, lithine, ammoniacque, oxyde de manganèse).

7° Des métalloïdes : (silice).

La proportion de ces diverses substances varie suivant la variété de tabac considérée, et pour une même variété, suivant l'année, le terrain, le mode de plantation (nombre de pieds à l'hectare, nombre de feuilles par pied) l'époque de la récolte.

La teneur en nicotine, qui nous importe le plus, augmente progressivement avec l'âge du pied et la hauteur des feuilles sur ce dernier ; pour chaque feuille

la côte renferme $1/3$ de moins que le parenchyme, et pour celui-ci enfin la teneur augmente du centre à la périphérie et du pétiole à l'extrémité libre.

Voici du reste des chiffres officiels qui nous ont été indiqués par M. Fallot :

La côte ne contient que 1,9 de nicotine au lieu de 2,7 moyenne du reste de la feuille (aussi le caporal supérieur, où l'on ne trouve pas de côtes, est-il plus nicotinisé que le caporal ordinaire).

Pour la feuille divisée en trois zones concentriques, on a en moyenne : 2,7 au centre, 4 sur les bords, 3,5 dans l'intervalle.

Pour la feuille divisée en trois zones dans le sens antéro-postérieur, on a 3 à la base, 3,7 à l'extrémité et 3,6 dans l'intervalle.

Voici maintenant la proportion de nicotine indiquée par les chimistes pour les divers tabacs et pour 100 gr. de feuilles sèches.

1° Tabacs Français

Lot.	6,4 à 10,43
Lot-et-Garonne	7,34
Nord	6,56 à 6,58
Ile-et-Vilaine	2,71 à 6,69
Pas-de-Calais	4,73 à 6,56
Alpes-Maritimes, Var	4
Algérie	3,42 à 4,1
Alsace	3,21
Hautes-Pyrénées, Landes	2,6 à 4,6
Dordogne, Gironde	2 à 3,5
Lot-et-Garonne, doux	1,87 à 3,4
Puy-de-Dôme	1,92

Savoie	1,70
Vaucluse, Bouches-du-Rhône . . .	1,41 à 3,11
Haute-Saône	1,32 à 3,33
Meurthe-et-Moselle	1,1 à 2,5
Isère, Haute-Savoie	1 à 2,4

2° Tabacs étrangers.

Limerick	5,3 à 7,8
Virginie	6,87
Kentucky	4,5 à 6,09
Maryland	2,29 à 2,5
Havane	2 à 6
Samsoun (Turquie d'Asie) . . .	3,33
Java	1,42

Nous indiquerons seulement à titre de curiosité un tabac d'Afrique, le *Souffi*, dont les feuilles contiennent en moyenne 16 % de nicotine ; il pourrait être employé par les expérimentateurs.

La préparation que subit le tabac avant d'être livré aux consommateurs a pour effet d'abaisser sa teneur en nicotine de $\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{2}$ et de développer l'arôme. Celui-ci n'est pas, en effet, dû exclusivement à la nicotine ; des produits, encore mal connus, qui se forment pendant la fermentation, contribuent à donner à chaque espèce de tabac une odeur et un goût particuliers.

Le travail des manufactures se réduit, en principe, aux opérations suivantes : Les feuilles sèches, livrées en balles de cinq mille, sont mouillées avec une solution de sel marin à 18 %, et entassées dans des cuves où on les fait fermenter par élévation progressive de la température ; au bout de quatre mois elles sont reprises,

hachées, torréfiées ; après séchage complet à l'air, le tabac est emballé.

Le tabac à priser est fabriqué avec les feuilles très corsées ; la fermentation en est poussée très loin, ce qui lui donne un arôme spécial ; les feuilles sont mises en poudre dans un moulin à raper. La poudre à priser contient 2,04 % de nicotine. On utilise de moins en moins le tabac sous cette forme ; est-ce affaire de mode, ou bien faut-il voir à ce fait une raison philosophique, comme Fermond, qui dit dans sa monographie du tabac : « Plus l'usage d'une chose occupe de sens, plus elle a de chance de réussir ; or remarquons que le tabac est peut-être la seule substance qui puisse à la fois, sous forme de fumée, occuper trois de nos sens, savoir : le goût, l'odorat et la vue ; que, sous forme de prise ou de mastication, elle n'en occupe qu'un... »

La consommation du tabac à mâcher diminue également de jour en jour. La chique n'est plus qu'un pisaller, réservé aux bouches peu délicates ; ses avantages sont de « se dissimuler facilement, de ne point gêner pendant le travail et surtout de ne faire courir aucun risque d'incendie. C'est pourquoi on trouve le plus grand nombre de chiqueurs, non seulement chez les marins, mais aussi chez les ouvriers occupés dans les mines, usines et ateliers où les substances inflammables abondent » (Pellet).

Le tabac à fumer est de beaucoup le plus intéressant pour nous ; c'est celui qu'on a le plus souvent à invoquer dans l'étiologie du tabagisme.

Le scaterlati ordinaire est le plus employé ; il renferme de 15 à 18 espèces différentes (Docteur Fallot) :

1° des tabacs américains (Kentucky, Ohio).

2° du Hongrie ;

3° des crûs divers (Java, St-Domingue) ;

4° du tabac d'Algérie ;

5° des tabacs indigènes.

Le mélange donne un produit de composition assez fixe, renfermant 4 % de nicotine environ ; prêt à être livré à la consommation, il en contient 2,5 à 3,5 %.

La combustion du tabac donne naissance à deux sortes de produits :

1° Des matières distillées (constituant un goudron de tabac) nicotine, nicotianine, nicotéine (A. Pictet), huile empyreumatique composée de bases puriques (collidine, pyridine, picoline) et quinoléiques (aniline) ammoniacque, carbonate d'am, méthylamines, des carbures d'hydrogène, de l'alcool méthylique, de l'acide cyanhydrique et des cyanures et isocyanures, des composés aldéhydiques et acétoniques (aldéhyde formique), des acides organiques (acétique notamment).

2° Des matières brûlées, gaz divers, oxyde de carbone.

La toxicité de la fumée de tabac est surtout dûe, d'après les chimistes (Lebon, Johnston, Gmelin) à trois sortes de produits : la nicotine, la nicotianine et les bases puriques.

Lebon a calculé que, pour produire une quantité vraiment dangereuse d'oxyde de carbone et d'acide cyanhydrique dans une pièce de moyenne dimension et d'air confiné, il faudrait fumer 30 pipes, 25 cigares ou 250 cigarettes (France médicale 1880).

Tout récemment C. Fleig (avril 08) a démontré que

« la toxicité de l'oxyde de carbone de la fumée de tabac n'entre point en jeu dans les diverses conditions où se produit normalement l'intoxication tabagique chez l'homme. »

Cet expérimentateur fait traverser à la fumée un système absorbant, qui ne laisse passer que les gaz, mélange qui constitue la « *fumée d'oxyde* » ; cette fumée inhalée ne produit aucun des phénomènes que l'on observe à la suite de l'emploi de la fumée du tabac.

L'aldéhyde formique est en trop petite quantité dans la fumée pour qu'il puisse avoir soit une influence délétère sur l'homme soit même une action antiseptique et bactéricide importantes.

La présence de la nicotine dans la fumée de tabac a été mise en évidence par Melsens. M. le Docteur Fallot emploie le procédé suivant pour la recherche de cet alcaloïde dans les divers liquides (solution de fumée de tabac, urines, lait...)

- 1° Séparation par l'éther dans la boule à décantation ;
- 2° Evaporation, traitement du résidu par le formol pur ;
- 3° Ajouter quelques gouttes d'acide azotique.

S'il y a de la nicotine on obtient une coloration rouge éosine très nette. On pourrait faire le dosage par la méthode colorimétrique.

La combustion détruisant environ les $\frac{3}{4}$ de la nicotine, il en subsisterait, d'après Bapst, 60 centigrammes dans la fumée de 100 grammes de scaferlati ordinaire.

Or la dose de 1 milligramme, qui correspondrait

ainsi à moins de 2 grammes de tabac (soit le contenu d'une pipe de terre) serait suffisante pour tuer un homme si elle était absorbée en totalité ; mais, grâce à la température du milieu buccal, la condensation ne peut pas se produire et la quantité qui se dépose est très minime.

Il n'en est pas de même pour les animaux à sang froid, qui succombent à la suite de l'insufflation dans la bouche de quelques bouffées de tabac. Ce fait explique la différence de nocivité des divers modes de fumer : plus la fumée sera refroidie avant son arrivée à la bouche, moins elle renfermera de matières distillées.

Les narghilés, les pipes à réservoir ou à absorbants sont beaucoup moins nocives que la pipe vulgaire ; celle-ci est d'autant moins dangereuse qu'elle est à plus long tuyau ; la cigarette et le cigare tenus à la bouche présentent le maximum d'inconvénients et l'on ne saurait trop conseiller l'usage de fume-cigarettes et de fume-cigare très longs !

La proportion de nicotine absorbée (et nous en pourrions dire autant de chacun des produits contenus dans la fumée) varie en outre suivant une multitude de facteurs :

En première ligne bien entendu, le tabac employé ; puis la façon de fumer : le fumeur qui « *avale* » la fumée s'intoxique davantage que celui qui la rejette immédiatement, celui qui fume rapidement est moins exposé que celui qui rallume plusieurs fois la pipe ou le cigare éteints.

F. Wikalill a remarqué que les pipes dont on ne s'est pas servi depuis longtemps produisent des symptômes

d'intoxication grave ; les phénomènes sont analogues à ceux que produisent les ptomaines (sensation de brûlure et de sècheresse de la bouche et du pharinx, nausées, céphalalgie, palpitations de cœur) et persistent pendant plusieurs jours.

Ne fumez jamais une cigarette ou un cigare jusqu'au bout, car il a été démontré récemment que les $\frac{2}{3}$ de la nicotine qu'il renferme s'accumulent en ce point !

Nous arrêterons là ces considérations, car nous en trouverions un nombre infini à envisager. Notons cependant, pour ceux qui tiendraient à être fixés sur ce point, que les cigares à 0 fr. 05 renferment de 1,5 à 2 % de nicotine, ceux de 0 fr. 15, 2,07 %.

CHAPITRE III

Tabagisme Clinique

Nous distinguerons tout d'abord l'intoxication aiguë et l'intoxication chronique, qui constituent les deux phases ordinaires de l'évolution du tabagisme, séparées du reste dans la réalité par une longue période silencieuse.

Car la nicotine a cela de particulier que son action est très fugace et permet une rapide accoutumance de l'organisme ; (G. Sée, Traube) aussi la saturation ne se produit-elle que très tardivement.

Tabagisme aigu

On observe les accidents les plus bénins chez le fumeur novice. La première cigarette s'accompagne presque toujours, en effet, de malaises inquiétants, ou qui du moins paraîtraient tels à l'observateur non prévenu ; mais on sait qu'il existe « invisible dans la fumée

bleue, ce quelque chose qui ôte toute inquiétude et qui supprime jusqu'à la pensée » (Boërhaave). — « Dès les premières bouffées de fumée, l'apprentit fumeur pâlit, son front et ses mains se couvrent d'une sueur froide ; il chancelle, pris de vertiges ; le pouls se ralentit, devient petit et irrégulier, la respiration difficile ; le malheureux se met à saliver, puis est pris de nausées, de vomissements et même de diarrhée » (Pellet).

Les accidents graves sont observés surtout dans les empoisonnements criminels et dans les cas de tabagisme thérapeutique.

Les symptômes diffèrent un peu suivant la porte d'entrée du toxique, mais on peut admettre pour l'ensemble la description qu'en donne H. Jaucent : Dès le début, le malade éprouve de l'agitation, de l'inquiétude et une sensation pénible à l'épigastre. Son pouls se ralentit, sa respiration s'accélère, *sa pupille se contracte*, puis surviennent des vertiges, des vomissements, de la diarrhée et même des convulsions tétaniformes.

« Une grande courbature et une adynamie profonde terminent la scène ; ou bien, si la dose est suffisante, les accidents s'aggravent et se précipitent. La stupeur et le collapsus sont très marqués ; la pupille se dilate, la sensibilité s'émousse, la respiration s'embarrasse, le pouls devient rapide et faible et la mort arrive par arrêt du cœur. »

Cet empoisonnement ne diffère de celui de la belladonne que par le myosis observé au début.

L'intensité des phénomènes du tabagisme aigü varie beaucoup suivants les sujets, et l'éternelle question des idiosyncrasies vient encore se poser ici ; pourquoi les

uns sont-ils très peu sensibles à l'influence du tabac alors que d'autres présentent indéfiniment des signes d'intolérance ?

Tabagisme chronique

Le même fait existe, mais plus facile à expliquer pour le tabagisme chronique : il y a des fumeurs qui ne présentent, après de longues années, aucun trouble, aucune lésion attribuable à l'abus du tabac ; d'autres sont contraints de renoncer, au bout de fort peu de temps, à l'usage même modéré de cette plante, qui leur cause toutes sortes d'accidents.

C'est que ces derniers présentent déjà des tares organiques, créant des points de moindre résistance et permettant la localisation des effets du tabac.

Car le tabagisme chronique n'est pas un ensemble de symptômes et ne peut être étudié synthétiquement ; il a trait spécialement à un appareil, à un organe, à une fonction, et nous devons les passer successivement en revue les uns et les autres. Nous n'insisterons pas sur certains faits qu'il nous paraîtrait actuellement par trop exagéré de rapporter au tabagisme.

Appareil circulatoire. — Le refroidissement des extrémités, les sueurs froides, les palpitations, sont des phénomènes trop généraux pour entrer en ligne de compte. Decaisne a décrit une *anémie* spéciale aux fumeurs, et Potain parle de leur teint pâle, gris et

terne ; Kohos insiste (1894) sur les *vertiges* observés spécialement chez les fumeurs, survenant à toute heure du jour, et qui disparaissent complètement après la suppression du tabac (Candour).

Les *modifications du pouls* sont plus intéressantes.

Peaslee, et plus récemment Mosbasaker de Munich ont constaté le ralentissement habituel.

Decaisne, qui a pu observer pendant plusieurs années un grand nombre de fumeurs, a remarqué chez beaucoup des *intermittences du cœur et du pouls*.

Dans une communication à l'Académie de Médecine (1864) il note, sur 38 enfants fumeurs, 27 présentant des troubles cardiaques subjectifs, (palpitations, défaillances) et les symptômes principaux de la chloro-anémie : pâleur, amaigrissement, troubles digestifs.

Le tout disparaît dès qu'on supprime le tabac.

La même année, cet auteur présente à l'Académie des sciences une note sur les « Intermittences des battements du cœur et du pouls par suite de l'abus du tabac à fumer » et en 1865 une autre intitulée « Nicotisme du cœur ». Il rapporte 21 cas d'intermittences sur 88 adultes incorrigibles observés en 3 ans ; chez 9 d'entre eux la suppression du tabac a suffi pour voir le cœur revenir à son rythme normal.

Enfin, en 1879, sous le titre « les femmes qui fument » Decaisne cite 8 malades sur 43 examinées, qui présentaient des intermittences très marquées. « Il semble à la malade que son cœur s'arrête, elle éprouve une grande anxiété, devient pâle et se sent défaillir. »

Ces faits sont confirmés par de nombreux auteurs (Jolly, Bertillon, Leroy de Méricourt, Vallin).

Des intermittences à l'*angine de poitrine* il n'y a qu'un pas ; et la crise d'angor est l'aboutissant de bien des troubles vagues dont la nature et la cause sont demeurées jusque-là insoupçonnées. Beau en 1862 et Gélinau ont les premiers soupçonné l'angine de poitrine tabagique ; Blatin, Vallin, Péter et son élève Cuny, enfin Letulle plus récemment, l'ont admise ; mais c'est surtout Huchard (1889-93) qui s'est attaché à l'étude de cette question.

Les fumeurs de cigarettes sont le plus fréquemment atteints, et Bapst en donne les raisons suivantes :

D'abord « le fumeur de cigarettes est automatique, il ne cesse du matin au soir » ; d'autre part « beaucoup *avalent* la fumée et il est évident que l'arbre bronchique représente une surface d'absorption énorme par rapport aux surfaces buccale et pharyngienne » ;

Ensuite « l'usage de la cigarette est beaucoup plus malsain que celui de la pipe » (Péter).

Bureau divise les accidents cardiaques du tabagisme chronique en deux classes (Gaz. Méd. de Nantes 1908) :

1° accidents précoces (survenant au bout de quelques mois ou de quelques années) : *cardialgie* simple pesanteur sur la poitrine, ou petites douleurs précordiales aiguës et de courte durée, sans irradiations ; nous rapprocherons de ces symptômes la douleur rétrosternale de l'*angine tabagique névralgique* de Huchard ; au même niveau que *cardialgie angine réflexe* ou fausse angine, qui est l'*angine gastro-tabagique* de Huchard ; elle survient à un moment quelconque de la journée et sans cause provocatrice apparente. Tout cesse bientôt après la suppression du tabac.

2° accidents tardifs (survenant chez des fumeurs invétérés de 15, 20 ans) (peuvent être précédés ou non d'accidents précoces) : *douleur précordiale obsédante*, se montrant aussi bien la nuit que le jour, accompagnée le plus souvent de dépression cardiaque, d'arythmie, et aboutissant à l'*angine de poitrine spasmo-tabagique*, par spasme des coronaires lié à la névrite du plexus cardiaque.

Ces troubles persistent longtemps après la suppression du tabac et réapparaissent dès que le malade recommence à fumer, même d'une façon modérée, comme si le cœur présentait une extrême sensibilité pour ce poison, une fois la limite de tolérance atteinte ou dépassée.

Huchard admet, en outre de ces accidents, une *angine de poitrine scléro-tabagique*, angine vraie, liée à l'aortite chronique et à la sclérose du myocarde. Tandis que les autres formes se terminent rarement par la mort (Beau, Letulle ont cependant publié des observations de mort subite sans aucune lésion constatable à l'autopsie, et le professeur Dieulafoy est d'avis que « tout individu atteint d'angine de poitrine peut en mourir »), on connaît le pronostic effrayant de l'angine vraie, qui survenant à la suite d'un effort souvent minime, terrasse sa victime en quelques secondes, sans qu'un cri ait eu le temps de traduire la sensation horrible qu'elle éprouve. Potain et Lancereaux ne reconnaissent pas au tabac le pouvoir de produire directement l'aortite chronique ; Péter admet que la dégradation tabagique amène, au même titre que les diverses intoxi-

cations, la sénilité prématurée, et par elle les lésions de cet état (Bureau, *Les Aortites*, 1895).

M. Rénon, qui croit à l'action spécifique directe de la nicotine sur les artères, vient d'attirer l'attention sur les faits de *claudication intermittente* et sur la *thrombose de l'aorte abdominale* ; dans un certain nombre de cas il n'a pu incriminer que l'intoxication tabagique ; d'autres fois la syphilis et l'alcoolisme s'associaient à l'action du tabac. (Aortite, Tabagisme et Syphillis. Gaz. Méd. de Paris 07.)

Appareil respiratoire. — La *laryngite chronique* est fréquente chez les fumeurs qui « avalent » la fumée ; Péter a remarqué chez quelques-uns une *toux opiniâtre* ; Blatin a voulu faire du tabac une cause d'*emphysème pulmonaire*.

L'*asthme tabagique* a été décrit par divers auteurs comme ayant des caractères tout à fait particuliers (Fonssard, Péter, Jaquemart).

C'est une dyspnée pénible survenant le soir des jours où l'on a beaucoup fumé. « Le sujet éprouve une sensation analogue à celle que produit la privation d'air ; il lui semble que sa respiration s'arrête et qu'il est menacé d'asphyxie ; alors il suspend toute occupation, fait des inspirations lentes et profondes, des expirations rapides, et ce n'est qu'après un certain temps employé à ces efforts respiratoires, que l'anxiété et la dyspnée disparaissent. Or l'auscultation permet de constater que pendant l'accès, l'air ne cesse pas un seul instant de pénétrer dans toute l'étendue des poumons, et que, pendant ce temps aussi, le cœur bat normalement ou présente à peine quelques intermittences. »

Cette dyspnée est un signe de saturation nicotinique ; la cessation de fumer suffit pour la faire disparaître.

Appareil digestif. — La *leucoplasie buccale*, à ses divers degrés, est fréquente chez les fumeurs ; mais « le tabac ne paraît avoir dans son apparition qu'un rôle adjuvant et l'indispensable dans l'espèce est la syphilis ; son rôle, comme aussi le rôle collaborant du tabac, doit être étendu aux formes les plus atténuées de taches nacrées, opalines, pelure d'oignon, de la face interne des joues et des commissures, toutes lésions jusqu'ici hors du procès syphilitique et mises à la charge du tabac ». (Landon 08).

Non seulement la fumée favorise les manifestations buccales de la syphilis, mais elle contribue à en assurer la persistance.

La question des *cancers des lèvres et de la langue* a longtemps été discutée ; actuellement il est permis d'affirmer avec Velpeau, Kirmisson, Broca, Macdonald, Nélaton, Richet, que le brûle-gueule n'a qu'un rôle irritatif et qu'il favorise seulement la localisation du germe encore inconnu qui produit le cancroïde.

Guermonprez, de Lille, incrimine avec plus de raison le verre à boire des cabarets qui, ébréché la plupart du temps, mal rincé toujours, passe de bouche en bouche et transmet le contag.

La *pharyngite granuleuse* est connue de tout le monde et Triquet a insisté sur la surdité qu'elle peut amener par suite de l'obstruction de la trompe d'Eustache.

Les fumeurs ont de la *gastralgie* (Monneret), de mau-

vaies digestions par suite de la *diminution de l'acidité du suc gastrique* (Kohos) ; ils présentent souvent de la *dyspepsie flatulante* (Beau, Péter, Potain, Macdonald, Vulpian, Craemer) ; enfin la *diarrhée* serait plus fréquente chez eux, par suite sans doute de l'action laxative du tabac.

Appareil génito-urinaire. — De nombreux auteurs ont accusé le tabac de « déprimer ou éteindre le sens génital » (Dr Depicrin) « L'homme qui fume, dit Michel, n'a que faire de la femme ; son amour c'est cette fumée où le meilleur de lui s'en va... vaine vapeur où se fond l'homme insouciant de lui-même, des autres, de toute affection ».

De longues dissertations, de minutieuses expériences sur ce sujet n'ont pas encore abouti à la solution du problème !

Peu nous importe ! Le tabac a reçu des blâmes plus sérieux : « Il *provoque l'avortement* » ont affirmé les anciens auteurs, d'après leurs observations sur les ouvrières des manufactures de tabacs, Heurtaux, Mélier, Decaisne, Delaunay, Jacquemart (1880), Bousquet dans sa Thèse (1872) donnent des statistiques effrayantes, surtout pour les ouvrières arrivées récemment ; mais l'examen plus impartial des faits a montré que la manipulation du tabac n'est nullement en cause, et que les résultats des statistiques (d'ailleurs fort difficiles à établir) doivent être expliqués autrement (Piasecki, Brouardel). M. le Dr Fallot qui est de cet avis, nous dit en outre qu'il observe peu d'avortements à la Manufacture de Lyon (10 % au max.).

Nous en dirons tout autant pour ce qui concerne la *mortalité infantile* et l'*allaitement*. Piasecki compte 223 morts sur 376 enfants au cours de la première année, G. Etienne 8 morts sur 8 enfants nourris au sein par leurs mères, ouvrières à la manufacture de Nancy.

Delaunay, Quinquaud, Goyard, observent que « ces nourrissons sont très difficiles à élever ; ils ne s'endorment pas après avoir tété, ont des coliques, des selles vert-de-gris, des convulsions, un teint terreux, un caractère irritable, ils sont petits, peu résistants aux maladies ».

Kostial et Etienne attribuent les accidents à la présence de nicotine dans le lait des mères ; mais, outre que ce fait n'a jamais été démontré chimiquement (et M. Fallot doute du résultat) nous estimons, avec le professeur Fabre, qu'on trouve assez de bonnes raisons pour expliquer la mortalité infantile, à ne considérer que l'hygiène générale très défectueuse et les conditions de milieu, sans incriminer le tabac, qui n'en peut mais !

Au reste le nombre d'ouvrières qui nourrissent au sein est, à la manufacture de Lyon, trop peu important pour qu'on puisse tenir compte des résultats ; on conseille cependant à la plupart des mères d'allaiter leurs enfants et l'Etat a créé, en septembre 04, une prime d'encouragement pour les quatre premiers mois d'allaitement maternel. Or, M. Fallot a constaté que les quelques ouvrières qui nourrissent au sein sont les ouvrières pauvres, le font par nécessité et le font mal, d'où la misère physiologique des enfants.

Système nerveux. — « L'intoxication par le tabac porte surtout ses effets malfaisants sur le système nerveux tout entier » (Péter).

Gélineau, Liégeois ont recueilli des cas de *céphalalgie opiniâtre* et de *névralgie* du trijumeau dûes au tabagisme chronique.

Le *tremblement* a été signalé chez les fumeurs invétérés par Blatin, Bodros, J. Guérin, Potain, Huchard, Rochard et d'autres auteurs ; il ressemble à celui des alcooliques.

Plus rares sont les observations d'*hallucinations* (Blanchet), de *lypémanie* (Bodros), de *crises hystéroides* (Gilbert), d'*épilepsie tabagique* (un cas de Ch. Hastings cité par Jolly), (Gélineau) et de *paralysie nicotinique* (Jolly).

Kjellberg a parlé d'une psychose spéciale au tabac, qu'il appelle *nicotinosis mentalis*, et on a été jusqu'à dire que le tabac produit la *paralysie générale*.

L'*affaiblissement de la mémoire* est un fait plus certain, reconnu depuis très longtemps par Néander, Bacon, Rouillard, Sichel, et admis par tous les auteurs.

L'*amnésie nicotinique* porte principalement sur les mots et en particulier sur les noms propres ; « le sujet qui en est atteint, dit Rouillard, se sert à chaque instant des mots « machin », « chose », pour désigner les personnes et les objets dont il ne peut plus évoquer le nom. La mémoire revient à l'intégrité parfaite lorsqu'il cesse de fumer. » Faut-il ajouter à la liste déjà longue des méfaits du tabac l'affaiblissement de l'intelligence et jusqu'à la dégénérescence de la race ? Nous nous permettrons d'en douter.

Beaucoup d'hommes de génie étaient fumeurs ; (Milton, Byron, Walter-Scott, Haller, Bacon, Locke, Newton, Kant) Napoléon I^{er} prisait constamment, à tel point qu'on a immortalisé le geste familier du « Petit caporal », qui n'avait pas de tabatière et prenait du tabac dans la poche gauche de son gilet !

Organes des sens. — Delie cite une dizaine de cas de *surdité* à évolution rapide, avec des bourdonnements d'oreilles et des vertiges passagers ; le Rinne positif indiquait une lésion de l'oreille interne. Cet auteur admet une action directe du tabac sur le nerf auditif et notamment sa branche cochléaire.

Les troubles oculaires sont plus fréquemment observés ; ils constituent, dans leur ensemble l'*Amblyopie nicotinique*, étudiée par Follin, qui la croyait très rare ainsi que Hübsch de Constantinople, puis par Mackenzie, Desmarres, Sichel, Hutchinson, David, Gillé, Masselon, Galézowski et Ch. Martin, Fieuzal, plus récemment par Hirschberg, et par Terrien qui a résumé la question.

Le premier phénomène en date est la *nyctalopie*, qui consiste en ce fait que le sujet est ébloui par la lumière vive et amélioré par les verres fumés ; puis on constate de la fatigue de l'accomodation, (*asténopie accomodative*) et de la rétine (*asténopie rétinienne*) se traduisant par un voile qui recouvre rapidement les objets fixés ; en même temps le malade présente de la *dyschromatopsie* due à la persistance des images colorées sur sa rétine.

Si on examine le champ visuel, on décèle fréquemment un *scolome*, qui est plus ou moins central, et débute

par la tache aveugle de Mariotte pour s'étendre vers le point de fixation, qu'il envahit peu-à-peu ; existant seulement au début pour les couleurs (vert et rouge) il finit par devenir complet et le blanc même n'est plus perçu dans cette partie du champ visuel.

Le scotome est d'abord négatif, c'est-à-dire perçu seulement par l'observateur, puis le malade l'objective et accuse dans son champ visuel une tache sombre au point de fixation.

On constate seulement du myosis et un léger degré d'anémie papillaire ; l'acuité visuelle peut tomber au-dessous de 1/10^e de la normale.

Ces troubles cessent généralement après la suppression du tabac ; on a cru remarquer qu'ils sont surtout fréquents chez les fumeurs de cigares et en général chez ceux qui utilisent des tabacs chargés en nicotine.

L'hypermétropie coïncide le plus souvent avec l'amblyopie toxique « sans qu'on puisse dire si c'est la congestion du fond de l'œil qui favorise cette localisation de la nicotine ou si les deux troubles oculaires sont le résultat d'une tare héréditaire par laquelle le système nerveux serait plus facilement vulnérable aux intoxications » (Terrien).

Infections et intoxications. — La fumée de tabac est antiseptique ; il n'est donc pas étonnant que plusieurs auteurs lui attribuent à la fois un rôle prophylactique (Pécholier, Siméon) et curatif contre les infections pulmonaires et intestinales. La plupart des médecins des manufactures ont remarqué la rareté de la tuberculose et de la fièvre typhoïde parmi les ouvriers (vicomte Siméon 1842, docteur Fallot).

« Il faut, dit Jankau, recommander aux phtisiques, surtout au début, de fumer beaucoup ». Beaucoup est exagéré, et il est certain que l'abus du tabac ne peut que diminuer la résistance du sujet et accélérer la marche des tuberculoses ouvertes.

La *syphilis* n'a rien à gagner de son association avec le tabac : localement le tabac favorise et entretient le développement des syphilides buccales ; il fatigue les artères, créant de véritables traumatismes par les sautes de pression qu'il provoque.

« Le tabac, dit L. Rénon, nocif chez tout le monde, a son maximum de nocivité chez les syphilitiques ».

L'alcoolisme complique très souvent le tabagisme, et plusieurs auteurs ont prétendu que le tabac entraîne les jeunes fumeurs à faire des excès de boisson...

Cadet de Gassicourt a même remarqué que les ouvriers des manufactures s'adonnent plus particulièrement aux liqueurs fortes !

Nous en avons assez dit pour montrer combien les divers points du tabagisme clinique sont difficiles à résoudre : le début insidieux des divers accidents, chez des malades qui font usage du tabac depuis de longues années sans inconvénients apparents, l'âge des malades, et les antécédents, souvent aussi complexes que mal connus font qu'on peut très rarement affirmer l'étiologie tabagique.

Il appartient à l'expérimentation de supprimer les causes d'erreur et d'isoler à l'état pur les effets de l'intoxication par le tabac et la nicotine.

CHAPITRE IV

Tabagisme expérimental

Méthodes générales. — Au début on a employé presque exclusivement la *nicotine* en solution aqueuse à 1 pour 1000 (Josué) et à 1 pour 200 (Adler et Hensel, nicotine Merk) (Papadia, Miller, Gébrowsky).

Le *tabac en nature* peut être utilisé sous forme de *feuilles hâchées* de N. Tabacum (Ball) mélangées aux aliments, ou de *pilules* qu'on fait ingérer directement aux animaux (Löper et Boveri).

Boveri (de Parme), Baylac et Amouroux, Gouget, Ball, Lesieur, ont employé les *infusions* de 10 à 20 gr. de tabac dans 100 cc. d'eau bouillante; après 10 minutes de contact, filtrer et conserver en flacons bouchés. Les *macérations* sont obtenues en triturant au mortier 10 à 20 gr. de tabac dans 100 gr. d'eau distillée; on laisse le tout pendant 24 heures à l'étuve à 38° puis on exprime le jus sur un filtre de papier.

Nous avons utilisé, après MM. Fleig et de Wisme, Guillaïn et Gy, Gébrowsky, les solutions aqueuses,

obtenues en faisant barboter la fumée de 10 gr. de tabac dans 100 gr. d'eau distillée, de sérum physiologique ou de divers liquides organiques.

Un dispositif facile à employer est le suivant : une pipe, contenant 10 ou 20 gr. de tabac est reliée à la tubulure longue d'un flacon laveur dont la tubulure courte est mise en communication avec une trompe à eau ; on place dans le flacon, qui doit être autant que possible de forme haute et étroite, le liquide dissolvant choisi et on règle le courant d'eau de façon à obtenir une aspiration très lente.

La *solution de fumée* est filtrée sur papier et conservée en flacons bouchés (M. Gébrowsky emploie des ampoules stérilisées de 5 cc. qu'il ferme à la lampe).

La *fumée en nature* est administrée aux animaux soit au moyen d'une trachéotomie soit en les plaçant dans une atmosphère de fumée ; dans le premier cas on se rapproche au maximum des conditions normales en envoyant des bouffées de fumée soit vers la bouche (fumeurs qui n'avalent pas la fumée), soit vers le poumon ; ces bouffées peuvent être intermittentes grâce à l'emploi d'un tube en Y dont une des branches s'ouvre à l'air libre et peut être obturée à volonté par l'expérimentateur.

Pour les *atmosphères de fumée*, plusieurs dispositifs ont été recommandés ; MM. Guillain et Gy en ont fait connaître un certain nombre (Archives de Médecine expérimentale 1908) : tantôt ils enferment les animaux dans des cages vitrées, hermétiquement closes, placent d'un côté une pipe allumée et font d'autre part une aspiration lente à l'aide de la trompe à eau, tantôt ils

placent dans les cages entr'ouvertes des cigarettes spéciales capables de se consumer spontanément. Nous reprochons à ces dispositifs d'apporter une cause d'erreur : l'asphyxie résultant de l'air confiné (raréfié dans certains cas) et de l'élévation rapide de la température ; nous avons donc modifié ceux-ci de la façon suivante : notre cage vitrée étant munie de deux orifices, nous en avons laissé un ouvert à l'air libre ; l'autre était relié à une trompe à air en rapport avec une pipe allumée. Le courant d'air, envoyé de façon intermittente, entraîne avec lui une assez forte proportion de fumée, que nous renforçons de temps à autre en faisant passer l'air directement par le foyer de la pipe.

On s'est servi, pour l'application de ces diverses méthodes, de toutes sortes de voies :

Par *voie stomacale*, on a introduit les feuilles hâchées, les pilules de tabac, les infusions et les macérations, ces dernières au moyen d'une petite sonde ; Goujet recommande de ne pas laisser écouler de liquide le long de la sonde dans les voies digestives et respiratoires supérieures sous peine d'avoir des accidents mortels.

La *voie pulmonaire* n'a été utilisée que pour la fumée en nature.

La *voie intra-veineuse* est de beaucoup la plus employée : on se sert d'une aiguille de seringue de Pravaz (stérilisée par flambage) reliée soit à la seringue, soit à une burette de Mohr, suivant la quantité de liquide à injecter ; on emploie ainsi la nicotine, les infusions ou macérations, les solutions de fumée.

La *voie sous-cutanée* donne de bons résultats également, sauf pour la fumée en nature dont nous avons rejeté l'emploi après un essai malheureux d'insufflation. Même technique que la précédente.

Quant aux animaux utilisés, nous citerons en toute première ligne le *lapin*, puis le *chien*, le *cobaye* ; nous nous sommes servis également, avec notre maître Lesieur, du *goujon*, pour lequel nous avons adopté la méthode suivante :

Le poisson était placé dans un cristalliseur contenant 500 cc. d'eau ordinaire nous y faisons tomber goutte à goutte de la macération de tabac à l'aide d'une pipette graduée et à raison de 1 cc. par minute environ.

La *grenouille* n'a été employée que par les physiologistes.

Tabagisme aigu

Voici d'abord les résultats obtenus avec la *nicotine* pure en injections intra-veineuses :

Appareil circulatoire : (Cl. Bernard, Blatin, Mosbasaker) une faible dose amène un ralentissement initial puis une accélération plus durable des battements cardiaques, une forte dose augmente brusquement leur nombre et leur énergie, des doses répétées produisent une perturbation complète de l'excitabilité cardiaque, et de la bradycardie avec arythmie.

Ces effets disparaissent par une injection d'atropine

(Mosbasaker) ou de strychnine (Eugel) ; ils sont reproduits par la strophantine, la conicine ou la cicutine, dont l'action est comparable à celle de la nicotine (Eugel, 1892).

Appareil respiratoire : Une dose faible augmente les mouvements respiratoires, mais diminue leur amplitude, une dose toxique produit la respiration saccadée, spasmodique, et l'asphyxie par contraction tétanique du diaphragme (Ramniscéanu).

Appareil digestif : Augmentation de toutes les sécrétions (ptyalisme...).

Système nerveux : A petite dose on produit l'excitation des centres corticaux et bulbaires, et cette action se transmet vers la périphérie, à forte dose on détruit l'excitabilité des centres et la parésie s'étend de proche en proche jusqu'aux extrémités.

« Lorsque chez une grenouille, dit Vulpian, on injecte une goutte de nicotine pure, on voit au bout de quelques instants survenir des tremblements convulsifs de tous les muscles, surtout ceux de la région hyoïdienne, des bras et du tronc, Puis les muscles des membres postérieurs, surtout ceux des cuisses, présentent des tremblements, mais moins intenses. »

De petites doses élèvent la température, des doses toxiques l'abaissent. (Meunier, Hénocque).

L'ingestion de tabac ne donne lieu à aucun accident.

L'inhalation de fumée produit surtout des phénomènes généraux : agitation, dyspnée qui diminue après

quelques instants, tremblement généralisé ; parfois on observe des mouvements convulsifs accompagnés de l'émission des urines et des matières fécales, plus souvent on constate une torpeur de l'animal, dont la respiration est pénible mais régulière.

La pression artérielle subit, dès le début, une forte chute et le cœur se ralentit à l'extrême ; puis la pression remonte bientôt au-dessus de la normale tandis que le cœur s'accélère ; enfin la pression baisse progressivement. (Fleig et de Wisme).

Le rein subit d'abord une vaso-constriction intense, puis une vaso-dilatation définitive ; le cerveau et l'intestin ont des réactions inverses.

Tous ces symptômes sont produits chez l'animal (chez le chien en particulier) avec de très faibles doses de tabac ; on a vu la pression carotidienne du chien atteindre 30 centimètres de mercure à la suite de l'inhalation pulmonaire de la fumée d'une fraction de cigarette (scaferlati ordinaire). — Boveri a constaté parallèlement à ces phénomènes l'élévation fugace, puis la baisse intense de l'énergie musculaire enregistrée à l'ergographe.

Pour se mettre à l'abri des causes d'erreur, Fleig et de Wisme ont fait inhaler à des animaux témoins de la fumée de luzerne : ils n'ont observé aucun effet vasomoteur.

Les *injections intra-veineuses* et *sous-cutanées* ont des effets très analogues, à part l'intensité, qui est moindre dans le second cas ; ces effets sont toujours les mêmes, qu'on emploie les infusions, macérations, ou solutions de fumée ; ils se rapprochent beaucoup de ceux que

produit la nicotine pure. — Ballet et Faure les ont comparés à une crise d'épilepsie. Quelques secondes après l'injection, pour Adler et Hensel, et même avant la fin (Gouget) l'animal est pris de phénomènes d'agitation entrecoupés de quelques cris ; puis, après une phase très courte de stupeur et de tremblement sur place, des convulsions apparaissent qui durent 4 à 5 minutes ; l'animal se débat sur place, étendu sur le côté, ou exécute de véritables bonds à travers la salle, se précipitant aveuglément dans tous les sens avec une rapidité étonnante ; bientôt il s'arrête, contracturé, en opisthotonos, les dents grincent, mordent la lèvre inférieure, l'animal salive abondamment, perd ses urines ; la respiration est stertoreuse et très lente. Peu à peu, la contracture fait place à la résolution complète ; le train postérieur est paralysé et l'animal n'a pas la force de modifier les postures qu'on lui fait prendre ; les réflexes existent cependant et sont, avec les lentes, rares et pénibles inspirations, le seul signe de la persistance de la vie. Après un certain temps, tout rentre dans l'ordre et la respiration s'accélère jusqu'à dépasser la normale. La durée de cette « convalescence » varie, suivant les doses et les produits employés, de 10 à 30 minutes ; elle paraît plus spécialement prolongée à la suite de l'emploi des solutions de fumée.

A un degré moindre, les accidents se bornent à une sorte de vertige cérébelleux : l'animal est pris de tremblements, puis il avance en titubant et en se traînant sur le ventre, tourne sur lui-même « comme s'il cherchait à saisir un objet placé constamment

derrière lui » jusqu'à ce que la parésie l'envahisse ; la respiration qui est d'abord accélérée et superficielle, devient irrégulière, profonde et ralentie, puis saccadée ; enfin le calme revient progressivement.

Tout ce que nous venons de décrire se rapporte principalement au lapin, mais nous avons observé chez le goujon des phénomènes absolument superposables : une première phase avec dyspnée, agitation, tremblement, puis convulsions et déplacement rapide de l'animal ; enfin raideur, respiration pénible, saccadée ; arrêt complet si la dose est suffisante.

Tabagisme chronique

Appareil circulatoire. — Athérome aortique. — Lorsque Josué, en 1903, eut obtenu avec l'adrénaline de magnifiques lésions d'athérome expérimental chez le lapin, il chercha à les reproduire avec la *nicotine* ; il injectait cinq gouttes de la solution au millième dans la veine marginale de l'oreille, soit 1/4 de milligramme.

Sur cinq lapins en expérience, après un nombre d'injections qui varia de 24 à 102, cet auteur ne trouve aucun cas d'athérome.

J. Adler et O. Hensel (06) employèrent des doses plus fortes de *nicotine* Merck à 1 pour 200 ; ils injectaient chaque fois 1/3 de centimètre cube, soit 1,5 milligramme. Ils obtinrent des lésions chez la plupart des

lapins après 18 à 50 injections ; cependant certains animaux paraissent absolument réfractaires.

Papadia (07), puis Gébrowsky confirment ces résultats ; ce dernier auteur emploie de 0,5 à 0,2 milligrammes de *nicotine* et trouve des lésions dans 3 cas sur 5 lapins injectés.

Lapin 1 33 inj. en 117 jours (71 mmg.) = lésions de la portion initiale de l'aorte

Lapin 2 68 inj. en 161 jours (119 mmg.) = lésions légères

Lapin 3 53 inj. en 66 jours (81 mmg.) = lésions très légères

Lapin 4 20 inj. en 24 jours (40 mmg.) = aorte normale

Lapin 5 80 inj. en 173 jours (55 mmg.) = aucune lésion de l'aorte

Miller (07) obtint également de l'athérome dans un cas sur deux lapins ayant reçu des injections quotidiennes de 1,5 mmg. de *nicotine* pendant 42 jours.

J. Adler (1902) fit ingérer quotidiennement à des lapins une infusion de tabac mélangée à leur nourriture ; au bout de 4 mois, il constata seulement des lésions microscopiques : endartérite des artérioles hépatiques et infiltration embryonnaire de celles du cœur.

P. Boveri de Parme (05) obtint des lésions typiques d'athérome de l'aorte en introduisant par une sonde dans l'estomac des lapins des doses croissantes d'infusions de tabac à 10 %.

Ses expériences portaient sur 16 lapins :

Lapin gr. sondages

- 1 2.300 14 de 10 à 40 cc = plusieurs plaques d'athérome.
- 2 2.670 26 de 10 à 45 cc = aorte thoracique dilatée, 2 plaques.
- 3 2.840 16 de 10 à 30 cc — 2 plaques d'athérome.
- 4 2.930 14 de 20 à 30 cc = plusieurs plaques à l'aorte abdominale.
- 5 1.800 21 = crosse aortique dilatée, paroi épaissie.

- 6 2.750 18 = épaississement de l'aorte descendante.
7 2.550 40 = léger épaississement au niveau de la crosse.
8 2.100 22 = parois épaissies.
9 2.320 22 = dilatation de l'aorte abdominale.
10 1.730 32 = quelques zones d'épaississement de l'aorte.

Six autres traités de la même façon ne présentaient aucune lésion macroscopique.

Baylac et son élève Amouroux (06) employèrent comparativement les infusions et les macérations de scaferlati ordinaire à 10 % en injections sous-cutanées (2 à 4 cc) intra-veineuses (1 à 3 cc) et intra-stomacales quotidiennes ; voici le résumé de leurs expériences :

1^e série. — *Infusions intra-veineuses*

- Lapin 1 2.300 gr. 1/2 cc infusion 10 % (pendant 15 js), 1 cc (13 js)
enfin 1 1/2 cc (28 js) nombreuses plaques d'athérome et dilatations anévrysmales.
Lapin 2 2.000 gr. 1/2 cc. infusion 10 % pendant 15 js), 1 cc. (13 js)
enfin 1 1/2 cc (18 js) lésions analogues au précédent.
Lapin 3 2.000 gr. 1 cc. macération 10 % (15 js), 2 cc. (13 js) 3 cc.
(12 js) = lésions nettes.
Lapin 4 2.300 gr. 1 cc. macération 10 % (15 js), 2 cc. (13 js) 3 cc.
(24 js) = aorte normale.

2^e série. — *Infusions sous-cutanées.*

- Lapin 5 2.300 gr. 2 cc. infusion 10 % (15 js), 3 cc. (13 js), 4 cc.
(13 js) = lésions nombreuses.
Lapin 6 2.200 gr. 2 cc. infusion 10 % (15 js), 3 cc. (13 js), 4 cc. (6 js)
= lésions nombreuses.
Lapin 7 2.100 gr. 4 cc. macération 10 % (14 js), 6 cc. (13 js), 8 cc.
(18 js) = lésions nettes.
Lapin 8 2.000 gr. 4 cc. macération 10 % (14 js), 6 cc. (13 js), 8 cc.
(15 js) = aucune lésion.

3^e série. — *Injections intra-stomacales.*

4 lapins qui avaient reçu 4 à 10 cc. d'infusion à 10 % moururent dans les 24 heures.

Gouget (06) utilisa l'infusion à 10 % par voies stomacale, veineuse ou mixte et n'obtint des lésions que chez un des animaux en expérience, qui avait reçu 11 inj. intra-veineuses de 1/2 à 1 cc. et 60 cc. en 4 inj. intra-stomacales.

Lesieur reprit en 1907 la technique de Baylac et obtint de l'athérome chez le lapin avec du scaferlati ordinaire et avec des tabacs anglais.

La même année Lœper et Boveri, obtiennent un cas d'athérome chez un lapin auquel ils avaient fait ingérer en 54 jours 18 doses de 1 gr. 5 de tabac en pilules ; Ball a des résultats très inconstants à la suite de l'emploi d'infusions de nicotiana tabacum et de scaferlati ordinaire par diverses voies.

Gébrowsky (07 et 08) expérimente sur une grande quantité de lapins et se sert, soit de la fumée de tabac en nature (1^{er} lot) donnée en inhalations, soit de dissolutions de fumée d'un tabac russe de qualité inférieure (makhorka), soit enfin de dissolutions de fumée d'un tabac de qualité supérieure (3^e lot).

Parmi les lapins du 1^{er} lot, deux sont morts spontanément au bout de 57 et 66 jours et ne présentaient que des altérations microscopiques, deux autres sacrifiés le 129^e et 180^e jour avaient des lésions de l'aorte visibles à l'œil nu ; pour le 3^e lot l'auteur donne les détails suivants :

Dissolution de la fumée de 100 gr. de tabac supérieur dans 100 cc. de sérum physiologique ; injections intra-veineuses de doses croissantes de 0 cc. 05 à 5 cc.

Lapin 1 94 inj. de 0,4 à 0,5 en 180 js (22 cc. au total) = lésions très accentuées de la crosse de l'aorte.

Lapin 2 88 inj. de 0,3 à 0,5 en 167 js (19 cc.) = lésions nombreuses de l'aorte abdominale.

Lapin 3 74 inj. de 0,5 à 0,5 en 134 js (23 cc., 6) = lésions nettes.

Lapin 4 22 inj. de 0,4 à 0,5 en 26 js (5 cc., 1) = aucune lésion.

Tout récemment enfin MM. Guillaïn et Gy (juin 08) ont repris cette étude et employé la plupart des techniques que nous avons exposées ci-dessus : sur 33 lapins en expérience, ils n'ont observé que dans trois cas de l'athérome aortique (deux fois avec du scaferlati ordinaire). Nous avons fait également, avec notre maître Lesieur, quelques essais dans cette voie, et nous avons pu obtenir assez facilement l'athérome de l'aorte chez le lapin et même chez le cobaye ; nous rapportons ici deux de nos observations :

Observation I. — Lapin neutre de 2.370 gr. nourri avec du son et des légumes. On lui a fait, du 22 juillet 07 au 22 mai 08, soit dans l'espace de 10 mois, 109 *injections sous-cutanées* de macération de tabac scaferlati ordinaire à 20 %, donc une injection tous les trois jours environ ; la dose qui était de 1 cc. au début, a été rapidement élevée et maintenue à 2 cc., ce qui porte à 200 cc. la quantité de macération reçue par l'animal (cette quantité représente 65 grammes de tabac sec).

A partir du 1^{er} juin, c'est-à-dire après huit jours de repos, nous avons fait des *injections intra-veineuses* :

1^{er} juin : 1/2 cc. crise pseudo-épileptique, sans phase paralytique.

5 juin : 1 cc. crise violente avec phase de parésie durant 5 minutes.

10 juin : 1 1/2 cc. grande crise suivie d'une lassitude extrême et persistante.

16 juin : 2 cc. mêmes phénomènes, dyspnée et stertor.

22 juin : 3 cc. l'animal meurt au cours de la crise convulsive.

Autopsie : poids 2.500 — adipose généralisée.

Aorte. — Une grande plaque d'athérome sur l'aorte thoracique, à 5 centimètres de la naissance de l'artère; cette plaque mesure 2 centimètres de long sur 1 centimètre de large environ, elle est déprimée à la façon d'une dilatation anévrysmale, et la paroi est en ce point plissée, blanchâtre et amincie; une seconde plaque analogue, mais plus petite et moins déprimée, jaunâtre et dure sans cependant être cassante, siège au début de l'aorte abdominale.

Cœur gros, congestionné, pas de lésion visible au niveau des coronaires.

Bronches. — La gauche est reliée à l'artère pulmonaire par une forte bride fibreuse.

Poumons. — Coloration uniforme rouge brique, pas d'emphysème, adhérences pleurales nombreuses dont certaines sont anciennes et très résistantes.

Foie. — Présente de grands placards bourrés de granulations jaunâtres de sclérose visibles sur les deux faces.

Capsules surrénales volumineuses; une à droite, deux à gauche complètement distinctes; le tout pèse 1 gr. 20.

Les autres viscères, y compris le cerveau, ne présentent que de la congestion; nous parlerons plus loin des lésions histologiques.

Observation II. — Cobaye, traité d'abord par les *atmosphères de fumée*.

La dose de tabac (scaferlati ordinaire) était de 2 gr. et nous la renouvelions 2 fois par séance :

Les phénomènes observés étaient ceux que nous avons décrits à propos de l'intoxication aigüe : agitation de l'animal qui présente d'abord de l'apnée, puis dyspnée et angoisse, et la respiration, après avoir atteint le chiffre de 90 à la minute, tombe à 40 et au-dessous ; l'animal se couche sur le flanc et paraît s'endormir, laissant tomber sa tête qui suit les mouvements saccadés de la respiration.

Remis à l'air libre, le cobaye se comporte comme s'il était ivre et ne reprend son aplomb et une respiration calme qu'au bout de quelques minutes.

Au bout de 10 séances, nous avons traité l'animal par des *insufflations sous-cutanées* de fumée de saferlati ordinaire : il se produisait aussitôt un gonflement dur généralisé, le cobaye immobilisé poussait des cris de douleur au moindre attouchement, sa respiration devenait stertoreuse et un tremblement généralisé se déclarait. La mort est survenue à la suite de la 3^e insufflation.

Il est évident que la toxicité de la fumée n'était pas en cause.

Autopsie : Peau décollée à peu près entièrement ; les extrémités seules étaient respectées. Congestion pulmonaire très accentuée, gros infarctus à la partie moyenne du poumon droit.

L'*Aorte* présentait une petite plaque dure, jaunâtre, placée au fond d'une dilatation anévrysmale.

Nous avons parlé, jusqu'à présent, de l'*athérôme aortique expérimental* du lapin sans le définir, et on

pourrait croire que toute la question se borne à la constatation de cette lésion ; mais le problème est plus complexe :

1°) *Tout d'abord l'athérome obtenu par les divers auteurs est-il bien dû à l'intoxication tabagique ?* L'inconstance des résultats a fait dire à plusieurs qu'il pourrait bien n'y avoir là que de simples coïncidences, et la question de l'*athérome spontané* a été aussitôt mise sur le tapis :

MM. Guillaïn et Gy ont fait, en juin dernier, une communication sur ce sujet à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris ; ils ne l'ont rencontré qu'une fois sur 60 lapins.

M. Sicard, n'en a noté aucun cas sur 300 aortes de lapins, Josué en cite un seul sur un grand nombre de lapins examinés ; von Rzentkowsky et Kaiserling en ont vu chacun un cas, Thévenot (Thèse Lyon 07) un cas également, sur 18 lapins examinés ; Kalamkarov l'a noté 3 fois sur 30 lapins neutres, Giovanni Quadri 2 fois sur 25 lapins neutres n'ayant jamais été en expérience ; Johnston et Miles citent 20 cas sur 56 lapins supposés normaux, Lucien et Parisot l'ont relevé 10 fois sur 200 lapins (7 fois des lésions discrètes, 3 fois des lésions accentuées, identiques à celles qu'on produit avec le tabac). On peut ajouter à ces observations celles d'Erb et d'Orlowsky qui ont trouvé des lésions avancées, l'un chez un lapin ayant reçu une seule injection de nicotine 14 jours avant sa mort, l'autre chez un lapin mort à la 2^e injection.

Nous concluerons immédiatement avec Gouget : les

statistiques publiées jusqu'ici sur la fréquence de l'athérome spontané du lapin donnent une moyenne de 3,7 0/0 alors que celles de l'athérome expérimental donnent une moyenne de 31,86 0/0. Il est bon cependant, pour se mettre à l'abri de cette cause d'erreur : a) de surveiller l'alimentation des lapins en expérience et de la mentionner dans les observations (Josué, Lœper et Boveri, Von Koranyi ont montré en effet que l'alimentation peut avoir une grande influence sur la production de l'athérome, notamment lorsqu'elle est riche en sels de chaux ; b) d'employer plusieurs témoins de la même race et du même âge que ceux en expérience.

2° *L'athérome expérimental du lapin est-il analogue à l'aortite chronique athéromateuse de l'homme ?* Cette seconde question est plus délicate à résoudre, et il est bon d'exposer rapidement l'anatomie pathologique de l'athérome du lapin. Un point cependant nous paraît acquis (1), c'est que l'athérome spontané est identique chez cet animal à l'athérome expérimental, lequel est toujours le même quel que soit l'agent provocateur, tabac, adrénaline et ses associations).

Les lésions macroscopiques sont de deux sortes, plus ou moins superposées :

a) Des *plaques* jaunâtres, tantôt molles et mal limitées, tantôt calcifiées et à bords nets ; la paroi est épaissie à leur niveau.

(1) Consulter les thèses de Feuillié (Lyon 1905) et de Rembert (Paris 1907).

b) Des *dilatations anévrysmales*, faisant saillie à la surface externe de l'aorte, allongées parallèlement à la direction de l'artère ; la paroi est épaissie à leur pourtour ; quant à la dilatation elle-même, sa paroi est blanchâtre, épaissie et rigide ou au contraire amincie et plissée, suivant qu'il y a ou non coexistence à ce point d'un dépôt calcaire.

Les lésions histologiques débutent par la tunique moyenne de l'artère : les fibres élastiques (d'après Josué, Braun ; Scheidemantel, Pic et Bonnamour) seraient atteintes primitivement de nécrose et remplacées par des cellules conjonctives et des dépôts calcaires. D'autres auteurs (Klotz, Adler et Hensel) pensent au contraire que la lésion primitive est une nécrose des fibres musculaires qui sont remplacées par des dépôts calcaires ; les fibres élastiques ont dans ce cas un rôle exclusivement passif : elles s'allongent ou s'effritent suivant que la dégénérescence des cellules contractiles et les dépôts calcaires affectent une disposition circonscrite ou diffuse.

La tunique interne de l'artère est peu altérée, étant réduite normalement à une seule rangée de cellules.

C'est sur ce dernier fait que Josué s'appuie pour expliquer la différence apparente, mais non réelle, entre l'aortite de l'homme et celle du lapin : puisque la tunique interne n'existe à peu près pas, il est naturel que les lésions chez le lapin se localisent dans la tunique moyenne, dit-il, et d'autre part l'athérome humain envahit de bonne heure la tunique moyenne, effaçant simplement la limite plus théorique que réelle qu'est la lame élastique interne. Nous penchons pour l'opinion

de cet auteur, bien qu'il soit presque le seul de son avis, et nous nous contentons de faire remarquer en sus que les lésions du lapin sont reproduites très exactement par l'aortite syphilitique de l'homme :

3° *Par quel mécanisme l'intoxication tabagique produit-elle l'athérome ?* On ne peut faire à ce sujet que des hypothèses. Or nous avons constaté, à la suite de nombreux auteurs, (entre autres Baylac et Amouroux, Ball) un fait assez particulier : *l'hypertrophie des capsules surrénales*, qui nous a paru constante. Comme l'examen histologique ne décèle aucune lésion dans ces organes, nous en sommes venus à nous demander si le tabac n'agit pas tout simplement par l'intermédiaire de l'adrénaline.

Nous laissons la question posée. La nicotine pourrait très bien, en dehors de cette supposition, avoir une action spécifique sur la nutrition de la paroi artérielle, analogue à celle qu'on accorde à l'adrénaline et indépendante comme pour celle-ci de l'action vaso-motrice (1).

Appareil respiratoire. — On ne trouve à noter que quelques cas d'endartérite, parfois très accentuée et allant jusqu'à la thrombose des artéριοles pulmonaires.

(1) Koranyi et Boveri, Klieneberger, Lœper et Boveri, Lortat-Jacob et Sabaréanu, Lortat-Jacob et Laubry, Scheidemantel, Thévenot.

Appareil digestif. — Peu d'auteurs se sont occupés des lésions de cet appareil.

Calcaterra, de Gênes, a démontré par des expériences faites *in vitro*, que la fumée ou les infusions de tabac diminuent la rapidité d'action du suc gastrique.

Gébrowsky a noté l'augmentation de poids des lapins intoxiqués par les macérations et l'amaigrissement rapide de ceux qu'il soumettait aux inhalations de fumée. Des expériences comparatives lui ont montré, du reste, que ni la nicotine, ni même les bases pyridiques n'étaient en cause et que l'amaigrissement est dû à une substance inconnue qui a des effets paralysants.

MM. Guillain et Gy ont décrit récemment des lésions de sclérose du foie ; nous en avons eu un bel exemple chez le lapin dont nous avons donné l'observation.

Appareil génito-urinaire. — Nous ne parlerons pas des expériences de Decroix et de Wright sur la prolificité. MM. Guillain et Gy ont réussi à faire avorter des lapines et des cobayes femelles pleines en les intoxiquant à l'aide de macérations ou de solutions de fumée.

Gébrowsky a décrit, chez des animaux intoxiqués chroniquement par la fumée, des lésions de néphrite parenchymateuse avec cylindres hyalins.

Système nerveux et organes des sens. — Peu de choses à signaler : Gébrowsky a décrit des lésions cytologiques des ganglions nerveux du cœur (dégénérescences vacuolaires, chromatolyse et contraction des noyaux dans les cellules nerveuses). MM. Guillain et

Gy ont noté des lésions analogues des cellules nerveuses corticales.

Infections et intoxications. — L'action bactéricide de la fumée de tabac a été démontrée *in vitro* sur les cultures de streptocoque.

En opposition avec ce que nous avons dit au sujet de la dothiéntérie, Leva a trouvé une *diminution des anticorps typhiques* chez les fumeurs. Tous ces points mériteraient une étude plus détaillée. Il en est de même en ce qui concerne la *tuberculose* ; elle nécessiterait les expériences suivantes :

Tuberculose par voie intestinale et ingestion de tabac ;
Tuberculose par inhalation et atmosphères de fumée ;
Tuberculose par inoculation et injections sous-cutanées de macération.

Nous pouvons rapporter une expérience personnelle portant sur deux cobayes mâles de même taille :

Inoculation à chacun sous la peau de la cuisse droite d'une culture de bacille de Koch à la date du 2 juin ; puis le n° 2 est gardé comme témoin et nous traitons le n° 1 par les atmosphères de fumée de tabac répétées tous les trois jours.

Le 17 juin, le n° 1 présente au point d'inoculation une trainée dure aboutissant à un gros ganglion inguinal droit, le n° 2 a un petit ganglion roulant sous le doigt.

Le 26 juin, le n° 1 est très abattu au cours de l'expérience et nous cessons de l'intoxiquer par la fumée ; le n° 2 présente un gros ganglion à droite et un petit à gauche.

Le n° 1 est trouvé mort le 8 octobre, avec des lésions nettes

des poumons, de la rate et du foie ; ganglion inguinal droit caséeux.

Le n° 2 est mort le 20 octobre avec des lésions analogues mais plus avancées, énorme abcès local à droite, ganglion caséeux à gauche.

En somme ce dernier a mieux résisté à l'infection tuberculeuse. Néanmoins ce résultat n'est pas concluant, et il ne prouve rien, en tout cas, ni pour ni contre la thèse de Jankau.

Nous ne dirons rien des rapports du tabac avec la syphilis et l'alcoolisme, n'ayant connaissance d'aucune recherche expérimentale faite dans cette double voie.

Que devons-nous donc penser du tabac à la fin de cette étude expérimentale ?

Il nous semble qu'il y a dans l'histoire de l'intoxication tabagique, deux grands points :

D'une part elle est capable de produire des troubles exclusivement fonctionnels qui présentent cette particularité très avantageuse de disparaître avec la cessation de la cause, d'autre part elle est susceptible d'amener, à la longue, des altérations organiques graves et durables.

Pour éviter les uns et prévenir les autres, on a conseillé l'emploi de tabacs dénicotinisés.

CHAPITRE V

Dénicotinisation

La Régie Française a mis en vente en 1907, sous le nom de « *Caporal doux* » un tabac dans lequel la proportion de nicotine a été abaissée à 1,2 o/o environ, grâce à une fermentation poussée plus avant. Les Allemands de leur côté faisaient des cigares dits « *nicotinfrei* » mais qui, d'après les recherches de A. Pictet, renferment encore 0,77 à 0,79 o/o de nicotine.

Enfin le Dr Parant, de Genève, a décrit un procédé capable d'abaisser la teneur du tabac en alcaloïde à 0,25 ou 0,50 o/o, proportion négligeable dans la pratique ; le principe est fort simple et l'application du procédé est facile : on enlève au tabac par lavage son jus et sa nicotine, on précipite la nicotine dans ce liquide au moyen d'une solution de tannin et on filtre ; il suffit de verser le liquide filtré sur le tabac qu'on a arrosé dans l'intervalle avec une teinture aromatique dont le Dr Parant garde le secret.

Nous passerons sous silence une foule de procédés

de dénicotinisaiton qui sont fort bien décrits dans la thèse de G. Prieur et nous en arrivons tout de suite à la question des résultats obtenus. Nous avons surtout expérimenté ces tabacs au point de vue de leur toxicité absolue.

M. Lesieur a fait connaître, en janvier 1908, ses recherches « sur la toxicité expérimentale de quelques tabacs » et nous les avons continuées sous sa direction, en utilisant comparativement le scaferlati ordinaire, le caporal doux et le tabac désintoxiqué par le procédé Parant.

Nous avons cherché, au début, à nous mettre à l'abri des causes d'erreur résultant de la coagulation et de l'anisotonie, en employant l'extrait de têtes de sangsues et le sérum artificiel ; mais nous avons, dans la suite, reconnu l'inutilité de ces précautions.

Nous avons fait chez le lapin l'injection intra-veineuse de macérations à 20 0/0 ou de solutions de fumée à 10 0/0, à raison de 1 centimètre cube par kilogramme et par minute, jusqu'à mort de l'animal.

1° *Scaferlati ordinaire.*

Lapin n° 1 3.900 gr., macération + 90 0/0 extrait de sangsues = mort avec 40 cc. (soit 4 cc. de macération).

Lapin n° 2, 2.455 gr. macération pure, = mort avec 2 cc. 5.

Lapin n° 3, 2.700 gr. — = —

Lapin n° 4, 2.450 gr., solution de fumée = mort avec 47 cc.

2° *Caporal doux.*

Lapin n° 5, 3.450 gr. macération + 90 0/0 d'extrait de sangsues = mort avec 160 cc. (soit 16 cc. de macération).

Lapin n° 6, 2.650 gr., macération pure = mort avec 9 cc.

Lapin n° 7, 2.310 gr., — = mort avec 10 cc.

3° *Tabac Parant.*

- Lapin n° 8, 3.000 gr., macération + 90 % d'extrait de sangsues = survie avec 200 cc.
Lapin n° 9, 3.050 gr., macération pure = survie avec 35 cc.
Lapin n° 10, 2.640 gr., — = mort avec 70 cc.
Lapin n° 11, 1.840 gr., — = mort avec 80 cc.
Lapin n° 12, 3.050 gr., macération à 20 % additionnée de 5 gr. % de tannin = mort avec 110 cc.
Lapin n° 13, 1.155 gr., macération à 20 % = mort avec 115 cc.
Lapin n° 14, 2.135 gr., — = pas d'accident avec 30 cc.
Lapin n° 15, 1.150 gr., — = mort avec 115 cc.
Lapin n° 16, 3.050 gr., — = mort avec 100 cc.
Lapin n° 17, 2.370 gr., solution de fumée. On arrête l'injection à 200 cc.
L'animal meurt 15 minutes après.

Les symptômes observés ont toujours été les mêmes que ceux qui sont produits par les tabacs complets, toute question de dose étant mise à part, bien entendu ; peut-être pourrait-on dire, si l'on voulait trouver une différence, que la phase convulsive est moins accentuée avec les tabacs caporal doux et Parant.

Chez le chien nous avons fait l'injection de macérations à 20 % dans la veine saphène.

Chien n° 1,	18 k. 500,	scaferlati ordinaire,	mort avec 16 cc.
Chien n° 2,	6 k.	caporal doux	mort avec 14 cc.
Chien n° 3,	11 k.	Parant	mort avec 112 cc.

Nous avons essayé avec les cobayes, de comparer les atmosphères de fumée obtenues avec les trois sortes de tabacs ; or, tandis qu'il suffisait de 2 à 4 gr. de scaferlati pour mettre les animaux sur le flanc, nous n'avons obtenu que de la dyspnée avec des doses de 8 à 12 gr. de tabac Parant.

Les goujons nous ont donné des résultats analogues à ceux des lapins.

Goujon n° 1 (petit) macération de scaferlati ordinaire à 20 %, de préparation récente, ajoutée goutte à goutte à raison de 1 cc. par minute dans les 500 cc. d'eau du cristalliseur = mort avec 20 cc. de macération.

Goujon n° 2 (gros), scaferlati 20 % = mort avec 10 cc.

Goujon n° 3 (petit), caporal doux = mort avec 30 cc.

Goujon n° 4 (gros), caporal doux de préparation ancienne (15 jours) avec 15 cc., mort apparente, mais l'animal s'est complètement ranimé dans l'eau pure.

Goujon n° 3 (moyen) Parant de préparation ancienne (15 jours) concentré par évaporation = mort avec 60 cc.

Goujon n° 6 (moyen) Parant de préparation récente = mort à 80 cc.

Goujon n° 7 (gros) — — = mort à 85 cc.

Les chiffres ci-dessus sont faciles à interpréter : si nous prenons le scaferlati ordinaire pour unité, nous obtenons une série de rapports, variables suivant la méthode employée et dont il nous faut encore prendre la moyenne ; elle est comparativement de :

- 1 pour le scaferlati ordinaire ;
- 3 pour le caporal doux ;
- 18 pour le tabac Parant ;

Ce qui équivaut à dire que le caporal doux est trois fois moins toxique et le Parant 18 fois moins que le scaferlati ordinaire.

Ces chiffres, qui de prime abord peuvent paraître exagérés, n'ont du reste rien d'absolu ; mais ils nous permettent de serrer de plus près le problème de l'intoxication tabagique. En effet, si la nicotine est le véritable agent du tabagisme, nous n'obtiendrons plus, avec les tabacs qui en sont privés, les lésions expérimentales habituelles.

C'est ce qui a été vérifié par divers auteurs, entre autres Ball (07) et M. Lesieur, qui n'ont pas obtenu de lésions aortiques chez le lapin après l'emploi, prolongé pendant plusieurs mois, des tabacs caporal doux et surtout Parant. Ces expériences ne sont pourtant pas suffisantes encore pour qu'on puisse en tirer des conclusions définitives, d'autant plus que MM. Guillaïn et Gy affirment avoir observé des lésions très nettes chez un de leurs animaux traité par un tabac dénicotinisé (probablement du caporal doux).

Nous ne voulons cependant pas terminer ce travail sans faire quelques remarques d'ensemble : Nous avons vu d'abord que le tabac complet et la nicotine ont, en clinique comme en expérimentation, des effets comparables tant au point de vue des accidents aigus que du tabagisme chronique.

Nous venons de constater maintenant que la toxicité des tabacs décroît parallèlement à la diminution de leur teneur en nicotine.

D'autre part il a été démontré par des expériences comparatives que ni l'oxyde de carbone, ni l'acide cyanhydrique, ni même les bases pyridiques (Gébrovsky) ne doivent être incriminés dans l'intoxication tabagique.

Or nous demandons si l'infime proportion de nicotine qui subsiste dans le tabac Parant est suffisante pour expliquer les phénomènes aigus qui accompagnent son emploi ; et n'y aurait-il pas dans l'intoxication tabagique une dichotomie à faire ? n'y trouverait-on pas, comme dans la question des alcools, deux éléments distincts : **la nicotine**, l'agent essentiel et le vrai

danger ; **les essences** qui seraient ces produits mal connus contribuant à donner au tabac son arôme, qui seraient aussi ces principes, présents dans tous les tabacs, même (et peut-être surtout) les dénicotinisés, et auxquels Gébrowsky attribue des effets paralysants et une grande influence sur la nutrition générale ?

CONCLUSIONS

1° Le tabac porte ses effets nocifs sur tout l'organisme ; mais il les localise avec prédilection sur l'appareil circulatoire.

2° Si, dans la majorité des cas, les accidents du tabagisme se bornent à de simples troubles fonctionnels, capables de cesser plus ou moins rapidement après la suppression du toxique, nous croyons que celui-ci est susceptible de produire, dans un certain nombre de cas, des lésions organiques persistantes et notamment l'athérome de l'aorte et des scléroses viscérales.

3° On peut provoquer expérimentalement ces altérations chez l'animal par l'emploi du tabac sous toutes ses formes et en utilisant diverses méthodes ; il faut seulement que les doses soient suffisantes et fréquemment répétées.

Il faut cependant tenir compte, dans l'interprétation des résultats, des prédispositions individuelles et des causes adjuvantes provenant de l'âge, de la race ou du mode d'alimentation des animaux.

4° L'athérome obtenu chez le lapin et le cobaye se rapproche beaucoup de l'athérome humain, sans que l'on puisse donner cependant aucune preuve histologique absolue de l'identité des deux affections.

5° Cet athérome expérimental paraît bien devoir être attribué à la nicotine, car on ne l'obtient pas avec les tabacs dénicotinisés ; au reste la toxicité globale de ces tabacs décroît proportionnellement à leur teneur en alcaloïde.

6° Pour ce qui est de la dose toxique, elle varie dans de trop larges limites pour qu'on puisse la fixer même approximativement ; très minime chez tous ceux qui présentent quelque tare organique et surtout une tare de l'appareil circulatoire, elle peut être très élevée chez certains sujets robustes et parfaitement sains.

VU :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

Le Président de la Thèse,

J. TEISSIER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 22 décembre 1908.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER. — Nov. 1902. J. of the Méd. Researches, *Remarks on arteriosclerosis*.
- J. ADLER ET O. KENSEL. — 5 nov. 1905. Deutsche Méd. Woch. Analyse in Semaine Méd. 27 mars 1906. *Ueber intraveinöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkung über die Kaninchenaorta*.
- ALBOGADO. — 1904. Cron. med. Mexicana. Mexico (VII 47) *El tabaquismo y su tratamiento*.
- ALDRICH. — 1904. Dieted Hyg. Gaz. New-York (XX 199-202) *The deleterious effect of tobacco upon the undeveloped nervous system*.
- AMOUROUX. — Thèse Toulouse 1906. *Etude expérimentale de l'Athérome tabagique*.
- BAILLON. — Dictionnaire encyclopédique. *Art. Tabac*.
- BALL. — Thèse Lyon 1907. *Athérome aortique chez l'homme et les animaux*.
- BANERES. — 1903. Bol. Med. Lerida (ü 139-142). *El tabaco y sus peligros*.
- BARET. — Thèse Paris 1879. *Le Tabac*.
- BARIÉ. — 1900. Maladies du cœur et de l'aorte, p. 899.
- BARRAJA. — 1902. Marseille médical (XXXIX, 434). *Préparation d'un tabac à nicotine fixe par la méthode Gérolde de Halle*.
- BAYLAC. — 1906. C. R. Société de Biologie (1^{er} semestre, p. 935) et Arch. Méd. de Toulouse (p. 205-216) *Athérome expérimentale de l'aorte consécutif à l'action du tabac*.
- BAYLAC ET ALBARÈDE. — Déc. 1904. Soc. de Biol. *Recherches expérimentales sur l'athérome de l'aorte consécutif à l'action de l'adrénaline*.
- BEAU. — 1862. Communication à l'Institut. Gazette des Hôp. de Paris (9 juin). *De l'influence du tabac sur l'angine de poitrine*. — 1864. Gaz. des Hôp. (20 août). *De l'empoisonnement par l'application des feuilles de tabac sur la peau*.
- BEAUVOIS. — La croisade de J.-H. Cohausen contre le tabac (1716-1720).
- BERNARD (Cl.). — Paris 1857. Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses, 27^e leçon, *Nicotine*.

- BERNARD DE VILLEFRANCHE. — Bulletin de l'Acad. royale de Méd. 1844-45 (t. X). *Recherches expérimentales sur l'intoxication par la nicotine.*
- BLATIN. — 1870. *Recherches physiologiques et cliniques sur le tabac.*
- BLONDEL. — 1890. Paris. *Le Tabac.*
- BONANT. — *Le Tabac.*
- BOUCHARDAT. — Hygiène publique et privée.
- BOURDIN. — 1882. *Le Tabac.*
- BOUSQUET. — Th. Paris 1872. *Des causes de l'avortement.*
- BOUSSIRON. — 1844. Paris. *De l'action du tabac sur la santé, et de son influence sur le moral et l'intelligence de l'homme.*
- BOVERI (P.). — 1893. Il Morgagni (23 juin). *Influence du tabac à fumer sur l'énergie musculaire.*
- 1905. Clin. Méd. Italiana et Gazz. d. Osp. Milano. Analyse in Semaine Méd., p. 390. *Atheroma aortica sperimentale da tabacco.*
- 1906. Milano. *Contributo allo studio degli atheromi aortici sperimentali.*
- BRAUN. — 1905. Münchener Med. Woch. (n° 15). *Action de l'Adrénaline sur les vaisseaux.*
- BRUGGE. — 1880, Londres. *Bibliotheca Nicotiana.*
- BUISSON. — 1861, Paris. Tributs à la Chirurgie (tomé II). *Du cancer buccal chez les fumeurs.*
- BUREAU. — 1895. Les Aortites (p. 20).
- 1908. Gazette Méd. de Nantes (janvier). Analyse in Annales d'Hygiène Publique. *Accidents cardiaques tardifs dus à l'intoxication tabagique.*
- CALCATERRA. — Semaine Médicale, 11 nov. 1908. *Action de la fumée et du suc de tabac sur la salivè et le suc gastrique.*
- CHAPMAN (W.-C.). — 1892. Med. Neus, Philad. (XI, 733-5). *Tobacco as a cause of hyperthophy and dilatation of the heart.*
- CHEVILLOT. — Th. Paris 1893. *Des précordialgies.*
- CLEMENS. — 1872. Deutsch Klück. *Intoxication chronique par le tabac.*
- COLAS ET WERTHEIMER. — 1891. Archives de Physiologie. *Action de la nicotine sur la circulation.*
- CRAEMER. — *Influence du tabac sur la digestion.*
- CROOK. — 1894. Post-Graduate, New-York (IX, 464-70). *Considerations regarding the tobacco habit with special reference to its effects on the heart.*
- CUNY (F.). — Thèse Paris 1885. *Tabac et tabagisme.*
- DECAISNE. — 1864. Académie de Médecine. *Des effets du tabac à fumer chez les enfants.*
- 1864. Acad. des Sciences. *Intermittences des battements du cœur et du poulx par suite de l'abus du tabac à fumer.*
- 1865. Acad. des Sciences. *Nicotisme du cœur.*
- 1879. Revue d'Hygiène et de pol. san. *Les femmes qui fument.*
- DECHAMBRE. — 1885. Dict. usuel des Sciences médicales. *Tabac, nicotine.*
- DECROIX. — 1886. *Le tabac devant l'Hygiène.*
- DELIE. — *Tabac et audition.*
- DELOBEL. — 1900. Tribune médicale. *Les dangers de l'abus du tabac.* (Conférence faite à l'Association philotechnique du canton de Noyon le 9 déc. 1899).

- DEMFOR — 1889. Bruxelles (2^e éd.). *Du Tabac*.
- DÉPIERRIS. — 1898, Paris. *Le Tabac. Effets du tabac sur l'âme* (1881). *Physiologie sociale : le Tabac* (1876).
- DOWLING. — 1893. J. d'Hygiène (Cincinnati). *Empoisonnement lent par le tabac*.
- DRUEN. — 1867, Besançon. *Du Tabac, son influence sur la santé et sur les facultés intellectuelles et morales*.
- DUBOIS. — 1885, Manier. — *Du Tabac. Troubles physiol. et mal. de ceux qui en abusent*.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Dict. de Médecine. *Tabac*.
- J. ERB. — 1904. 21^e congrès de Méd. interne de Leipzig. *Tobacco heart*.
- W. ERB. — 1905. Münch. Méd. Woch (p. 829). *Über arterienerkrankungen nach adrenalinjectionen*. (Congrès d'Heideberg).
- 1905. Arch. für experim. Pathol. und Pharmak. Leipzig (p. 173-212). *Experimentelle und histologische studien über arterienerkrankung nach adrenalinjectionen*.
- G. ETIENNE. — 1897. Annales d'Hyg. publ. *La mortalité dans les familles des ouvriers à la manufacture des tabacs à Nancy*.
- J. ETIENNE ET PARISOT. 1906. Congrès de Médecine de Paris, 11 octobre. *Action sur les vx de l'adrénaline employée simultanément avec les vaso.-dilat. iodés*.
- FAGERET. — 1867, Paris. *Du Tabac, son influence sur la respiration et la circulation*.
- FAIRHOLT. — 1875, Londres. *Tobacco, its history and associations*.
- FALK. — 1907. Congrès all. de Méd. de Wiesbaden. Analyse in Semaine médicale n° 17. *Des altérations vasculaires par l'adrénaline et de leurs modifications expérimentales*.
- FERGUSON. — 1889, Colombo. *All about Tobacco*.
- FERMONT. — 1856, Paris. *Monographie du Tabac*.
- FEUILLIÉ. — Th. Lyon 1905. *Contribution à l'étude de l'athérome expérimental*.
- FISCHER. — 1905. Münch. Med. Woch. (n° 1). *Experimentelle arterienerkrankung durch adrenalinjectionen* (Wien. blin. Rundschau n° 43).
- FLEIG. — Académie des sciences, 6 avril. Analyse in Annales d'Hyg. publ. *Rôle de l'oxyde de carbone dans l'intoxication par la fumée de tabac*.
- FLEIG ET DE WISME. — 1907. Société de Biologie (9 nov.). Analyse in Archives des Maladies du cœur, mai 1908. *Action de la fumée du tabac sur la pression sanguine*.
- Soc. de Biol. (16 déc.). *Fumée de tabac et pression artérielle*.
- 1908. Soc. de Biol. (31 janv.). *Sur les conditions d'étude de l'intox. par la fumée de tabac*.
- 1908. Soc. de Biol. (1^{re} fév.). *Mécanisme des effets cardiaques de la fumée de tabac*.
- 1908. Soc. de Biol. (8 fév.). *Mécanisme des effets respiratoires de la fumée de tabac*.
- FONSSARD. — Th. Paris 1876. *Empoisonnement par la nicotine et le tabac*.

DE FOURCROY. — 1777, Paris (trad. du latin Ramazzini). *Essai sur les maladies des artisans.*

FOURNIER. — 1900, Epinal. Bulletin Médical des Vosges. *Ce que pensaient nos aïeux du tabac.*

FOVEAU DE COURMELLES. — 1904. Méd. Bruxelles (XIX, 397). *Le tabagisme et ses remèdes.*

FRIEDEL. — 1905. Journal de la Société contre l'abus du tabac. *Effets du tabac sur l'intestin.*

GARCIE DU JARDIN. — 1619, Lyon. *Histoire des drogues qui naissent es Indes et en Amérique.*

GÉBROWSKY. — 1907. Roussky Vrach. (10 fév.). Analyse in Semaine Méd. p. 224. *Contribution à l'étude de l'influence de la fumée de tabac sur les vaisseaux sanguins.*

— 1908. Roussky Vrach. (29 mars). *Contribution à l'étude de l'influence de l'aspiration de la fumée de tabac sur l'organisme animal.*

GÉLINEAU. — 1862. Gaz. des Hôp. de Paris (XXXV, 454, 466, 478). *De l'angine de poitrine épidémique.*

— 1887. *Traité de l'angine de poitrine.*

GILBERT. — 1889. B. et. M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris (25 oct.). *Accidents hystériques causés par le tabac.*

GILLÉ. — Th. Paris 1875. *De l'amblyopie toxique.*

GIOVANNI QUADRI. — 1907. Journal des Praticiens (p. 519). *Altérations athéromateuses de l'aorte des lapins en l'absence de toute injection de substances toxiques.*

GOUGET. — 1906. Presse Méd. (p. 533). *Sur quelques lésions de l'intoxic. tabagique expér.*

— 1908. Soc. de Biologie (26 juin). *Sur l'athérome tabagique expérimental.*

La Grande Encyclopédie. — *Article Tabac.*

GRENET. — 1848, Paris. *Influence du tabac sur l'homme.*

GUERMONPREZ. — 1896. *Cancer des fumeurs.*

GUÉS. — 1883, Paris. Nouveau Dict. de Méd. et de Chir. *Tabac.*

G. GUILLAIN ET A. GY. — 1907. Soc. de Biologie (2 nov.). *Etude comparative de différentes méthodes permettant d'expérimenter la toxicité du tabac.* — Id. in Arch. de Méd. Expér. et d'Anat. Path. (janvier 1908).

— d° (n° 35). *Action de la fumée de tabac sur la gestation.*

— d° (déc.). *Recherches expér. sur la toxicité des tabacs dits dénicotinisés.*

— 1908. d° (24 juin). Presse médicale (n° 51). Soc. Méd. des Hôp. de Paris. *Contr. à l'étude des lésions aort. exp. déterminées par l'intox. tabagique.*

— d° (21 nov.). An. in Presse Méd. (n° 95). *Les lésions hépatiques dans l'intox. tabagique expérimentale.*

— d° (déc.). An. in Semaine Méd. (n° 51). *Les lésions des cellules nerveuses corticales dans l'intox. tab. exp.*

GUINIER. — Th. Montpellier 1883. *Quelques recherches sur le tabac et la nicotine.*

- HARE. — 1886, Londres. *The physiological and pathological effects of tobacco.*
- VAN HASSELT. — 1862, Braunschweig. *Handbuch der Giftlehre.*
- HESSE. — 1907. Deutsche Archiv f. Klin. Med. in Annales d'Hyg. Publ. (janv. 1908). *Influence du tabac sur la circulation.*
- HIRSCHBERG, SWANZY, WACKER... — 1879. Revue d'Hygiène et de P. San. *De l'amblyopie par l'abus du tabac.*
- HÆFER. — 1850. Dict. de Botanique. *Tabac, Nicotine.*
- HUCHARD. — 1883. Revue de Médecine. *Des angines de poitrine.*
— 1889 et 1893. *Maladies du cœur et des vaisseaux.*
— 1889. Bulletin Méd. Paris (III, 659). *Angines de poitrine tabagiques.*
- JACQUES. — 1881. *De l'intoxication par le tabac dans les manufactures de l'Etat.*
- JANKAU. — 1895. Zeitsch. f. Krankenpfl. et in Médecine Moderne (sept. 1895).
- JAUCENT. — Th. Paris 1900. *Le Tabac, étude historique et pathologique.*
- JOLLY. — 1865. *Etudes médicales et hygiéniques sur le tabac.*
— 1877 et 1887. *Le tabac et l'absinthe.*
- JOSUÉ. — 1903. Soc. de Biologie (10 janv.). *La vaso-constriction déterminée par l'adrénaline n'est pas due aux centres sympathiques.*
— d° (14 nov.). An. in Presse Méd. (n° 92). *Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines.*
— 1904. Soc. de Biol. (10 déc.) *Lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome.*
Presse Méd. (4 mai). *Athérome artériel et artériosclérose.*
— 1905. Soc. Méd. des Hôp. de Paris (3 fév.). *Discussion à l'occasion d'une communication de Rénon, Lœderich et Mazoux.*
- JULLIEN. — Th. Paris 1868. *Sur la nicotine, tracé sphigmographique des intermittences du cœur.*
- KALAMKAROV. — 1907. Roussky Vrach. (17 mars). An. in Semaine Méd. (p. 261). *L'athérome expérimental de l'aorte et l'influence qu'exercent sur ce processus les préparations iodées*
- KARR. — 1890, Paris. *La lutte contre l'abus du tabac.*
- DE KIERRY. — *Le Tabac.*
- KJELLBEBG. — 1890. Wiener Méd. Presse (18 août). *Nicotinosis mentalis.*
- KLEOTSOFF. — 1903. Russk. Med. Vestnik. St-Petersbourg (V. n° 8, 27-30).
Poisoning of tobacco smokers with nicotine.
- KLEINEBERGER. — 1907. Centralblatt f. inn. Med. *Action de prép. de caps. surr. sur l'aorte du lapin au cours de l'emploi concomitant d'iodipine ou de KI.*
- KLOTZ. — 1906. British Med. z. London. *Experimental production of arteriosclerosis.*
- KOHOS. — Th. Paris 1894. *Dyspepsie tabagique.*
- KOPFF. — Th. Strasbourg 1869. *De la nicotine.*
- VON KORANYI. — 1906. D. Med. Wooh. (n° 17). *Ueber die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte arterionekrose.*
— 1907. d° (n° 11). *Berichtigung zu meiner Mitteilung über die Wirkung...*

- LAGNEAU. — 1881. Rapport à l'Académie de Médecine contre l'abus du tabac.
- LANCEREAUX. — 1908. d° (Séance du 2 juin). *L'artériosclérose, sa pathogénie, son traitement.*
- LONDON. — 1908. Presse Méd. (27 juin). *Les plaques des fumeurs.*
- LARBALÉTRIER. — 1891, Paris. *Le tabac, études historiques, chimiques...*
- LAROUSSE. — Dict. du xix^e siècle.
- LAURENT. — 1898. *Le nicotisme.*
- LAVERUNE. — 1901. Cosmos (p. 250). *L'oxyde de carbone et la fumée de tabac.*
- LEBON. — 1872. *Fumée de tabac et nicotine.*
- 1880. France Méd., Gaz. des Hôp. (n° 139). *La fumée de tabac.*
- LE CORRE. — Th. Paris, 1895-1896 (n° 49). *Contrib. à l'étude des accidents du tabagisme.*
- LESIEUR. — 1907. Soc. de Biologie (16 mars). *Tabagisme expérimental et dénicotisation.* (An. in Presse Méd. n° 53).
- 1908, d° (17 janv.). *Sur la toxicité expérimentale de quelques tabacs.*
- LESIEUR ET DE LABONNEFON. — 1908. Soc. de Biol. (30 juin). Province Médicale (nov.). *Tabagisme expérimental et athérome aortique.*
- LIÉBAULT. — Th. Paris 1851. *Recherches sur le tabac.*
- LOEB ET FLEISCHER. — 1907. D. Med. Woch. *Ueber den Einfluss von Jodpräparaten auf die durch Adrenalininj. hervorgerufenen Gefässveränderungen.*
- LEPER. — 1906. Presse Méd. (n° 29). *Le processus histologique de l'athérome.*
- d° (n° 30). *Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome.*
- 1907. Congrès de Méd. Paris (14 oct.). Archives des mal. du cœur (1908). *Poisons alimentaires et athérome.*
- LEPER ET BOVERI. — 1907, Soc. Anatomique (31 mai) *Ath. aort. exp. par le tabac et par l'ergotinine.*
- Soc. de Biologie (15 juin). *La chaux et le cœur.*
- Presse Méd. (n° 51). *La chaux et les artères.*
- LONGUET. — 1885. Union Méd. de Paris. *Cardiopathies et amblyopies tabagiques.*
- LORTAT-JACOB ET LAUBRY. — 1907, Presse Méd. (n° 62). *Contr. à l'étude de l'athérome artériel expérimental* (36^e session de l'Association française pour l'avancement des Sciences).
- LUCIEN ET PARISOT. — 1908, Soc. de Biol. (11 mai). *L'athérome spontané chez le lapin, sa fréquence et ses caractères généraux. Les lésions de l'athérome expérimental et spontané chez le lapin.*
- MAINE. — 1903, Med. Neus., New-York. *Tobacco heart.*
- MASSELON. — Th., Paris 1872. *De l'amblyopie nicotinique.*
- MELSSENS. — Annales de Chimie et de Physique (3^e série, t. IV, p. 465).
- MERKLEN. — 1904, J. de la Société contre l'abus du tabac (p. 69). *Insuffisance aortique endocardique, et pseudo-angine de poitrine tabagiques.*
- MERLIN. — 1882. *Le tabagisme.*
- MICHAELIS. — 1894. *Hygiène des Rauchers und der Tabak.*
- MILES ET JOHNSTON. — 1907, J. of American Med. Association (5 oct.). *Athérome spontané chez le lapin.*

- MILLER. — 1907, The Amer. J. of the Med. Sciences. *Exper. arterial Degeneration.*
- MOSBASAKER. — 1908, Münch. Med. Woch (n° 38). *Action de la nicotine sur l'appareil circulatoire.*
- NÉANDER. — 1622. *La Tabacologie.*
- Œuvre Médico-Thérapeutique.** — Juillet 1908. *Quelques nouvelles notions sur l'artério-sclérose.*
- OPPEL. — 1890, Brème. *Der tabak.*
- ORLOWSKY. — 1907, Koussky Vrach (n° 11). *Recherches sur l'athérome exp. de l'aorte.*
- OSLER. — 1895-96, Montréal Méd. J. (XXIV p. 877). *Tobacco angina.*
- PACHON. — 1908, Soc. de Biol. (31 janv.) *A propos de l'intoxication tabagique considérée dans les conditions du fumeur.*
- PANIGAZZI ET CAPECE. — 1905, Semana Med. Buenos-Ayres. *El tabaco y sus efectos.*
- PAPADIA. — 1907, Rivista di Path. nervosa e mentale. *Artériosclérose expérimentale par la nicotine.*
- D^r PARANT. — *Hygiène du fumeur.*
- PARENT. — Th., Paris 1874. *Du tabac.*
- PATTE. — Th. Lyon 1890. *Des différents troubles causés par l'abus du tabac et en particulier des troubles cardiaques.*
- PEARCE ET SAUTON. — 1906, Albany M. Am. (p. 77-88). *Experimental arteriosclerosis.*
- PÉCHOLIER. — Dict. encyclopédique des Sciences médicales. Paris. *Tabac.*
- PELLET. — Ch. Montpellier 1896-7 (n° 10). *Des effets du tabac sur l'organisme.*
- PÉTER. — 1879. Leçons de Clinique Médicale (t. II) 1883. *Traité des maladies du cœur et de la crosse de l'aorte.*
- G. PETIT. — 1900. Académie des Sciences. *Le tabagisme.*
- Revue médicale (IX, 315) et in Annales scient. et méd. (I, 11). *Maladies causées par l'abus du tabac.*
- 1903, Progrès médical (p. 441). *Contribution à l'étude physiol. du tabac.*
- 1908, La Médication martiale. — —
- La Médecine orientale (déc.). *Variétés sur le tabac.*
- PETTEY. — Am. Med. Philad. 1904. *A plea for a more just judgment of narcotic drug users.*
- PIASECKI. — 1881, Revue d'Hygiène et de P. San. (t. III, p. 910). *Influence des manufactures de tabacs : 1° sur la menstruation ; 2° sur la grossesse ; 3° sur la santé des nouveaux-nés.*
- PIC ET BONNAMOUR. — 1905, Soc. de Biol. (4 févr.). *Contribution à l'étude du déterminisme de l'athérome aortique expérimental* (Lyon Médical, Soc. Méd. des Hôp. de Lyon).
- 1906, J. de Physiol. et de Path. Gén. (p. 460-5). *Du rôle des modifications de la pression sanguine dans la prod. de l'athérome exp.*
- d° (p. 494-507) *Etiologie et pathogénie de l'artério-sclérose.*
- PICTET. — 1906, Soc. chimique de Paris (janv.). *Recherches sur les alcaloïdes du tabac.*

- POINTE. — 1861, Lyon, Mélanges de Médecine.
- POSSELT ET REIMANN. — Annales de Chimie et de Physique.
- POTAIN. — 1895, J. de Médecine, Paris. *De l'angine de poitrine d'origine tabagique.*
- d^e B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris. *Angine de poitrine liée à l'hystérie et au tabagisme.*
- POULAIN DE LA FONTAINE. — 1904, Paris. *Contre la cigarette.*
- DE PRADE. — 1877. *Le Tabac.*
- PRIEUR. — Th. Paris 1905 (n° 512). *Le tabac et l'appareil vasculaire.*
- RATNER. — Physiologie générale (p. 895). *Action de la fumée du tabac.*
- REMBERT. — Th., Paris 1907. *L'athérome aortique expérimental.*
- RENÉ. — Th., Nancy 1873. *Intoxication par la nicotine.*
- RÉNON. — 1905, Revue gén. de Clin. et Thérap. Paris (XIX, p. 321). *Le tabac et l'appareil vasculaire.*
- Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Semaine Médicale (15 févr.). *Claudication intermittente et thrombose de l'aorte abdominale chez un tabagique* (Communic. de Rénon, Læderich et Mazoux).
- 1906, Paris. Conférences pratiques sur les maladies du cœur et des poumons.
- 1907, Gaz. méd. de Paris (15 mai). *Aortite, tabagisme et syphilis.*
- Revue Scientifique.** — 28 déc. 1907. *Le tabac dénicotiné.* 11 janvier 1908. *Modifications physiologiques dues à la fumée de tabac.*
- RICHARDSON. — 1867, Annales d'Hyg. publ. *Effets physiologiques du tabac.*
- ROCHARD. — 1892, Revue des Deux-Mondes. *Le Tabac.*
- ROQUE. — 1907-08, Cours de Pathologie Interne. *Le tabagisme.*
- ROSÉ. — Th., Nancy 1880. *Empoisonnement par la fumée de tabac.*
- ROUILLARD. — 1886, L'Encéphale. *Effets du tabac sur l'intelligence, et en particulier sur la mémoire.*
- RUELLE. — 1900, Jeune Mère (Paris). *Fumer ou ne pas fumer* (XXVII, p. III).
- SCHNEIDEMANTEL. — 1905, Archiv. f. Anat. Path. und Pharmak (Leipzig). *Ueber die durch Adrenalininjektionen zu erzeugende Aortenverkalkung des Kaninchen.*
- SCHLÆSING. — Annales de Chimie et de Physique (3^e série, t. XIX, p. 230).
- 1868, Paris. *Le tabac.*
- SÉE (G.). — 1869, Bulletin Thérapeutique. Courrier Médical. *Leçons sur l'action physiologique du tabac.*
- SEUTIN. — 1890. *Le tabac.*
- Le Temps.** — 1^{er} août 1907. *Pour les fumeurs.*
- TERRIEN. — 1908, Annal. d'Hyg. publ. et de Méd. Lég. (Février). *Des troubles visuels dus à l'abus de l'alcool et du tabac.*
- THELMIER. — 1876, Bull. de la Soc. de Méd. prat. *Angine de poitrine par suite de l'abus du tabac.*
- THÉVENOT. — Th., Lyon 1907. *Athérome aortique expérimental.*
- THÉZARD. — 1905, J. de la Soc. contre l'abus du tabac (XXIX, p. 204-247). *De l'influence nocive du tabac sur l'évolution des maladies.*
- THORENS. — 1883, Soc. de Méd. publique. An. in Revue d'Hygiène et de p. san. *Accidents causés par le tabac.*

— 1903. *Rapport sur une obs. d'angine de poitrine causée par le tabagisme.*

TIEDÉMANN. — 1854, Francfort. *Geschichte der Tabak.*

TRAUBE. — 1871, Gesammelte Beiträge. *Versuch über den Einfluss des Nicotins.*

TROUSSEAU. — 1865, Cliniques médicales (t. II). *Traité de Thérapeutique.*

VAUQUELIN. — 1809, Annales de Chimie et de Physique (t. XXXI, p. 139). *La nicotine.*

VELUT. — Th., Paris 1868. *Amblyopie nicotinique.*

VULPIAN. — 1859, Soc. de Biologie (p. 150). *Effets de la nicotine sur les grenouilles.*

— 1875, Leçons sur l'appareil vaso-moteur. *Relâchement vasculaire tabagique.*

WHITNEY. — 1902, Chicago, M. Times. *Tobacco and the tobacco heart.*

WIKALILL. — *Danger des vieilles pipes.*

WÜRTZ. — Dictionnaire de Chimie.

YGONIN. — 1867, Ann. d'Hyg. publ. *Maladies des ouvriers dans les Manuf. de Lyon.*

YPRES. — 1904, Bulletin d'otologie et Rhinolaryngologie (déc.)
